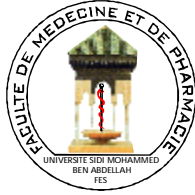


UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 032/12

LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE (A propos de 139 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/03/2012

PAR

Mme. BENANI KAOUTAR

Née le 03 Juin 1984 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Insuffisance rénal chronique - Médicament - Adaptation posologique
Préscription

JURY

Mme. BONO WAFAA.....	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIO.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	} JUGES
Professeur de Neurologie	
M. HARANDOU MUSTAPHA.....	
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Néphrologie	

SOMMAIRE

Abréviations.....	4
Liste des figures	5
Liste des tableaux.....	6
Introduction	7
Objectifs du travail	9
Rappels	10
I. Anatomie rénale	10
II. Physiopathologie rénale	11
III. Insuffisance rénale chronique (IRC).....	14
1. Définition	14
2. Manifestations cliniques de l'insuffisance rénale chronique	16
3. Type de néphropathie et facteurs de risques	16
4. Traitement de suppléance rénal.....	19
IV. Complications et comorbidités de l'insuffisance rénale chronique	25
1. Comorbidités de l'insuffisance rénale chronique.....	25
1.1. Hypertension artérielle	25
1.2. Diabète	27
1.3. Dyslipidémies	28
2. Complications de l'insuffisance rénale chronique	29
2.1. Anémie	29
2.2. Ostéodystrophie rénale	30
2.3. Acidose métabolique	32
2.4. Troubles hydro électrolytique	33
2.5. Hyper uricémie	33
2.6. Dénutrition protéino-énergétique	34
2.7. Autres complications	35
V. Modifications pharmacocinétiques du médicament au cours de l'IRC	36
1. Biodisponibilité	36
2. Volume de distribution	37
3. Liaison protéique	38
4. Élimination.....	38
Matériel et méthodes	40
I. Cadre de l'étude	40
II. Type d'étude.....	40
III. Période d'étude.....	40
IV. Sélection des patients	41
1. Critères d'inclusion	41

2. Critères d'exclusion	41
V. Déroulement de l'étude	41
VI. Recueil des données	42
1. Paramètres cliniques.....	42
2. Paramètres biologiques.....	43
3. Paramètres thérapeutiques	45
4. Autres paramètres	45
VII. Analyse des données.....	46
VIII. Guide de prescription.....	46
Résultats	48
I. Etude de cohorte	48
1. Données socio - démographiques	48
2. Terrain	51
2.1. Facteurs de risque de néphrotoxicité	51
2.2. Prise de médicaments néphrotoxiques.....	51
3. Manifestations cliniques	52
3.1. Manifestations générales	52
3.2. Manifestations rénales	52
3.3. Manifestations extra - rénales	53
4. Données biologiques	53
5. Etiologies de l'IRC	56
6. Thérapeutique	56
6.1. Médicaments consommés	56
6.2. Modalités de prescription	59
7. Evolution	61
II. Guide de prescription.....	62
Discussion	63
I. Traitement médicamenteux de l'insuffisance rénale chronique	65
1. Traitement des comorbidités	66
1.1. Traitement de l'hypertension artérielle	66
1.2. Traitement du diabète	69
1.3. Traitement des dyslipidémies	73
1.4. Perte de poids	75
2. Traitement des complications	76
2.1. Correction de l'anémie ferriprive	76
2.2. Correction des troubles phosphocalciques	78
2.3. Correction de l'acidose métabolique	80
2.4. Correction de l'hyperkaliémie	81
2.5. Correction de l'hyper uricémie	82
2.6. Recommandations nutritionnelles	83

II. Prise en charge médicamenteuse du patient en IRC	86
1. Médicaments contre-indiqués :	86
1.1. Médicaments contre-indiqués à cause d'une toxicité rénale	87
1.2. Médicaments contre-indiqués à cause de l'élimination sous forme active par voie rénale	87
1.3. Médicaments contre-indiqués par absence d'essai thérapeutique rénale	89
1.4. Dans notre étude	91
2. Interactions médicamenteuses	92
3. Adaptations posologiques chez l'IRC	93
4. Compliance au traitement	94
5. Médicaments utilisés de la même façon que chez le sujet sain	96
6. Surveillance du traitement	97
II. Particularités pédiatriques de la relation rein-médicaments	97
Recommandations sur l'éducation thérapeutique	99
Conclusion.....	102
Résumé	103
Annexes	108
Références.....	113

ABREVIATIONS

ADO	: antidiabétique oraux
AINS	: anti-inflammatoire-non-stéroïdien
ANAES	: Agence Nationale D'accréditation et D'évaluation en Santé
AM	: acidose métabolique
AMM	: autorisation de mise en marché
ARAI	: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASE	: agent stimulant l'érythropoïèse
AVK	: anti vitamine K
CCR	: clairance de la créatinine plasmatique
CHU	: centre hospitalier universitaire
DFG	: débit de filtration glomérulaire
ECG	: électrocardiogramme
EPO	: érythropoïétine
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines
FAV	: fistule artério-veineuse
Hb	: hémoglobine
HTA	: hypertension artérielle
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	: indice de masse corporelle
IPP	: inhibiteurs de la pompe à protons
IR	: insuffisance rénale
IRA	: insuffisance rénale aiguë
IRC	: insuffisance rénale chronique
IRCT	: insuffisance rénale chronique terminale
MRC	: maladie rénale chronique
OAP	: œdème aigu du poumon
OMS	: organisme mondial de la santé
PA	: pression artérielle
PTH	: parathormone
RCP	: résumé des caractéristiques du produit
SRAA	: système rénine-angiotensine-aldostérone
TG	: triglycéride
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Schéma du glomérule
- Figure 2 : Fistule artério-veineuse
- Figure 3 : Schéma d'un rein artificiel
- Figure 4 : Circuit extra- corporel de circulation
- Figure 5 : Générateur de dialyse
- Figure 6 : Répartition des cas selon les tranches d'âge
- Figure 7 : Répartition des cas selon le poids
- Figure 8 : Répartition des cas selon la prise de médicaments néphrotoxiques
- Figure 9 : Répartition des cas selon l'étiologie
- Figure 11 : Proportion des patients présentant au moins une interaction médicamenteuse
- Figure 12 : Répartition des patients selon l'évolution

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I : classification proposée de la maladie rénale chronique et de la sévérité de l'IRC selon la NKF
- Tableau II : maladie initiale des cas présentant l'IRCT traité dans quatre régions du Maroc en 2009
- Tableau III : différent stade de la néphropathie diabétique
- Tableau IV : principales manifestations cliniques associées à l'acidose métabolique
- Tableau V : valeurs normales des paramètres biologiques
- Tableau VI : interprétation de l'ECBU
- Tableau VII : Thérapeutiques les plus souvent prescrites chez les patients inclus
- Tableau VIII : Caractéristiques thérapeutiques des patients inclus
- Tableau IX : Les antidiabétiques oraux recommandés chez les patients au stade d'IR modérée à sévère
- Tableau X : Les recommandations K/DOQI pour la dyslipidémie de l'IR stade V
- Tableau XI : Recommandations thérapeutiques de l'Afssaps pour la dyslipidémie de l'IR stade III
- Tableau XII : Traitement conservateur de l'insuffisance rénale chronique
- Tableau XIII : Facteurs de risques d'un effet indésirable médicamenteux

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique terminale représente un problème majeur de santé publique. Au Maroc, la maladie rénale chronique peut atteindre jusqu'à 10% de la population générale avec l'apparition de 130 à 150 nouveaux cas par million d'habitants et par an (1).

La perte financière globale en 2005 due à l'insuffisance rénale pour l'économie nationale est 809 millions de DH dont 80% en devises. En 2010, l'insuffisance rénale a coûté à l'économie nationale 1,7 milliards de DH en frais d'hémodialyse (1).

L'insuffisance rénale est un syndrome qui exprime l'adaptation de l'organisme à la suppression plus ou moins totale du fonctionnement rénal (2).

L'insuffisance rénale chronique repose en accord sur les recommandations internationales, sur la réduction progressive, irréductible et permanente du débit de filtration glomérulaire estimé en dessous de 60 ml/min (3).

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale est la dialyse rénale (hémodialyse et dialyse péritonéale) ou la transplantation rénale qui sont des moyens de prise en charge lourds et contraignants.

L'IRC est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. Elle apparaît très fréquemment chez des patients souvent porteurs de plusieurs pathologies et nécessitant de nombreux médicaments (4).

En moyenne les patients en dialyse reçoivent 11 médicaments différents et ont une incidence trois fois plus élevée de développer des effets secondaires et des interactions médicamenteuses que les patients ayant une fonction rénale normale (4).

Par la rétention et l'accumulation des médicaments qu'elle entraîne, l'insuffisance rénale chronique augmente à la fois le risque néphrotoxique éventuel de certaines molécules et leur toxicité générale. Mais indépendamment du phénomène de rétention, l'insuffisance rénale est la cause d'intolérances médicamenteuses qui aboutissent à des états pathologiques (5).

Etant donné l'importance prédominante des reins dans le métabolisme et l'élimination du médicament, la décision thérapeutique chez les insuffisants rénaux suppose une parfaite maîtrise de la situation.

Le praticien doit donc connaître les médicaments à éviter, en particulier ceux à usage courant, et les différents moyens d'adapter la posologie médicamenteuse en fonction de l'atteinte rénale afin d'éviter les surdosages et donc éviter la iatrogénie fréquemment observées et l'inefficacité d'une prescription chez un malade souffrant d'insuffisance rénale chronique.

C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'analyse des prescriptions médicamenteuses chez des patients souffrant d'IRC dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès. La question principale étant de savoir de quelle manière les médicaments sont utilisés sur une population d'insuffisants rénaux chronique et de faire l'étude des prescriptions médicamenteuses.

OBJECTIFS DU TRAVAIL

Notre étude s'est intéressée à la prescription des médicaments chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès. L'objectif de notre travail est :

- Evaluer la proportion et la nature des prescriptions médicamenteuses non conformes au résumé des caractéristiques (RCP) du produit dans un échantillon de patients en insuffisance rénale chronique.
- Proposer un guide d'adaptation de la prescription des médicaments chez l'insuffisant rénal chronique dans le service de néphrologie tenant compte des recommandations internationales.

RAPPELS

I. Rappel anatomique du rein (6)

Les reins sont deux organes en forme de haricot, divisés en une partie externe, la corticale, et une partie interne, la médullaire. La plus grande partie du parenchyme rénale est occupée par les néphrons et les vaisseaux qui les entourent.

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque néphron comprend : le glomérule de Malpighi, le tube contourné proximal, l'anse de Henlé, le tube contourné distal qui se termine dans un tube droit ou tube collecteur de Bellini.

Le néphron a plusieurs rôles :

- fonction d'homéostasie par le contrôle de l'équilibre acido-basique et hydro électrolytique.
- élimination des toxines.
- fonction endocrine par la synthèse de la rénine, l'érythropoïétine et de vitamine D active.

II. Notions de physiologie rénale (6,7)

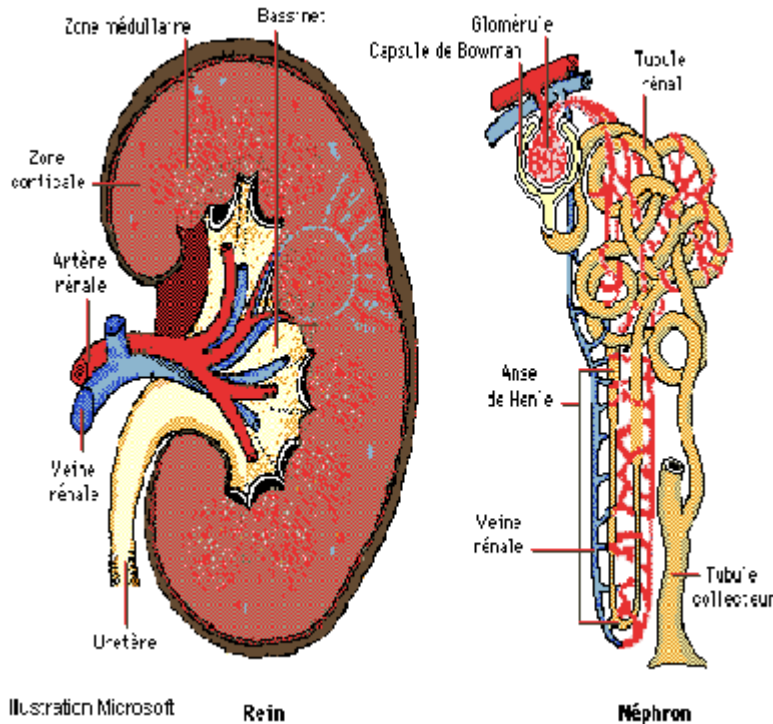


Figure I : Schéma du glomérule

1. Filtration glomérulaire

Le sang qui pénètre dans le rein est amené aux glomérules. L'eau et les petites molécules passent passivement la membrane du glomérule et arrivent dans la chambre urinaire. Ainsi s'y trouve l'urine primitive appelée ultra filtrat.

2. Réabsorption tubulaire

Le processus de filtration produit 120ml de filtrat/min, soit quelques 180l/j, alors que le débit urinaire est de 1,5l/24h. Il est évident qu'un processus de réabsorption doit intervenir si l'on veut éviter une déperdition massive d'eau.

Au niveau du tube contourné proximal se passe :

- La réabsorption de sel et d'eau crée respectivement un gradient électrochimique un gradient osmotique. La réabsorption passive de l'eau dépend de la sécrétion d'une hormone surrénalienne : l'aldostérone

- La réabsorption du glucose et des acides aminés.

Au niveau de l'anse de Henlé : des mécanismes de contre-courant font intervenir la pompe à sodium. L'ultrat-filtrat qui y arrive est hypotonique.

Au niveau du tube contourné proximal : il y a réabsorption d'eau contrôlée par l'hormone anti-diurétique et la réabsorption d'ions sodium contrôlée par l'aldostérone.

3. Sécrétion tubulaire

Elle se déroule principalement au niveau du tube contourné proximal. La sécrétion tubulaire a été mise en évidence pour des substances physiologiques telle que la créatinine, pour des bases telles que l'histamine et la choline, et pour des substances étrangères telles la pénicilline, les sulfamides, le rouge de phénol.

4. Equilibre acido-basique

Les acides non volatils (H_2SO_4 et H_3PO_4) et consommés sont neutralisés par les systèmes tampons de l'organisme. Deux mécanismes permettent d'en éliminer l'excès par excrétion : l'acidification de l'urine et la synthèse d'ions ammoniums (NH_4^+).

5. Régulation rénale

La circulation sanguine joue un rôle sur la fonction rénale. En effet il existe un contrôle hormonal. La corticosurrénale, par l'intermédiaire des corticostéroïdes (aldostérone) et des glucocorticoïdes (cortisol), règle l'excrétion d'eau et d'électrolytes. Aussi l'hormone anti-diurétique (ADH) d'origine hypophysaire agit sur le tube contourné distal et le tube collecteur.

6. Fonction endocrine

Le système rénine angiotensine : le rein joue un rôle dans la régulation de la pression sanguine grâce à l'appareil juxta glomérulaire. Une baisse de pression entraîne la production d'une hormone appelée rénine. La rénine transforme l'angiotensinogène (protéine circulante fabriquée par le foie) en angiotensine I puis en angiotensine II. L'angiotensine II a entre autres pour effets une réponse de vasoconstriction et la stimulation de la sécrétion d'aldostérone.

L'érythropoïétine : hormone sécrétée au niveau de l'appareil juxta glomérulaire et du foie (cellules de Kupfer).

L'érythropoïétine stimule la différenciation des cellules de la lignée rouge de la moelle osseuse.

7. Métabolisme

Dans les reins se produit la transformation de la 1-25 dihydroxy-vitamine D3 en 1α -25 dihydroxy-vitamine D3 par la 1α hydroxylase. Cette 1α -25 dihydroxy-vitamine D3 est la forme active de la vitamine D. Elle permet l'absorption du calcium et intervient dans le métabolisme osseux.

III. Insuffisance rénale chronique

1. Définition

L'insuffisance rénale chronique est la destruction lente permanente et irréversible de la fonction rénale, due à la perte définitive d'un nombre significatif de néphrons fonctionnels. Au stade d'IRC terminale les reins alors n'ont plus que 10% des néphrons fonctionnels (8). Il s'agit d'une maladie chronique, longtemps silencieuse, qui nécessite au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale.

D'après l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), l'IRC est définie par la diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (5). Le DFG est une mesure ou une estimation de la fonction rénale. La mesure du DFG se fait par le recueil des urines sur 24 heures.

L'insuffisance rénale est dite chronique lorsque le $DFG < 60$ ml/min pendant plus de trois mois (3).

Le DFG peut être calculé par plusieurs formules, les plus couramment utilisés étant les formules de Cockcroft et Gault et du MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). L'utilisation de ces formules est recommandée par l'ANAES et par Le National Kidney Foundation (NKF).

La formule la plus utilisée est celle de Cockcroft et Gault qui tient compte de l'âge, du poids et de la créatinine plasmatique. Cependant elle tend à sous-estimer fortement le DFG chez les malades de plus de 65 ans en accordant une trop grande importance à l'âge du patient. Cela conduit à classer à tort des malades comme IRC. Inversement cette formule surestime le DFG chez les patients obèses. Dans la formule de MDRD le poids n'est pas pris en compte, la formule étant réalisée pour la surface corporelle moyenne de $1,73$ m² (9).

Formule de Cockcroft & Gault (3) :

$$\text{DFG} = ((140 - \text{âge}) * \text{poids} * K) / \text{créatinémie en } \mu\text{mol/l}$$

K=1.23 pour l'homme et 1,04 chez la femme.

Formule de MDRD :

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186,3 * (\text{créatinémie en } \mu\text{mol/l} / 88,4)$$

K=1 pour les hommes, K=0,742 pour les femmes et K= 1,212 pour les sujet de race noire.

L'IRC est classée en quatre stades de sévérité (3) :

Tableau I : Classification proposée de la maladie rénale chronique et de la sévérité de l'insuffisance rénale chronique selon la NKF. (3)

stades	Définition	DFG (ml/min/1,73)
Stade 1	Atteinte rénale sans IRC	≥ 60 + souffrance rénale
Stade 2	Insuffisance rénale légère	89-60 + souffrance rénale
Stade 3	Insuffisance rénale modérée	30-59
Stade 4	Insuffisance rénale sévère	15-29
Stade 5	Insuffisance rénale terminale†	<15

*anomalie rénale biologique et /ou histologique et ou/morphologique

†le caractère terminale de l'insuffisance rénal se définit par une clairance de la créatinine < 15 ml/min/1,73m indépendamment du début de traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

2. Manifestations cliniques de l'IRC (7, 10,11)

Cliniquement l'insuffisance rénale chronique reste longtemps asymptomatique. Le terme de « syndrome urémique » décrit l'ensemble des manifestations cliniques qui apparaissent à un stade avancé de l'IRC. Les symptômes sont multiples et variables d'un individu à l'autre. Ce sont :

- les signes généraux : asthénie intense, anorexie,
- les signes rénaux : œdème, troubles mictionnels
- les manifestations neurologiques centrales et périphériques
- les manifestations gastro-intestinales : nausées, vomissements
- les manifestations cardio-vasculaires : HTA, péricardite
- les manifestations hématologiques : anémie, troubles hémorragiques
- les manifestations endocriniennes et systémiques : troubles hormonaux, prurit.

3. Type de néphropathie et facteurs de risques

Deux situations sont possibles :

- Soit la néphropathie initiale est connue ce qui concerne 85% des cas en France. Les causes les plus fréquentes à l'origine de l'insuffisance rénale chronique sont l'hypertension artérielle et le diabète. A cela s'ajoutent certaines maladies génétiques, des causes infectieuses et des intoxications quelques fois médicamenteuse, cette dernière étant pluton génératrice d'insuffisance rénale aigue.

- Soit la néphropathie initiale est inconnue, environ 15% (12) :

Le diagnostic fait appel à :

- L'interrogatoire pour rechercher les antécédents et une anamnèse évocatrice (HTA, protéinurie, infection...)
- A la biologie sanguine et urinaire

- Aux explorations morphologiques en particulier l'échographie pour la taille et la différenciation corticaux-médullaire des reins.

L'IRC peut être la conséquence de :

Ø Néphropathie réno-vasculaire :

L'hypertension artérielle (HTA) est la première cause d'IRCT puisqu'elle est responsable de 24% des cas d'IRCT. Le risque de développer une IRCT est multiplié par 30 environ lorsque la pression artérielle diastolique est supérieure à 120 mm Hg versus 70 mmHg (5). Lorsque la pression artérielle est supérieure à 200 mm Hg par rapport à 120 mm Hg le risque relatif est de 48 (8).

Le diagnostic étiologique de néphropathie réno-vasculaire repose sur :

§ des arguments cliniques : une HTA sévère résistant à une bithérapie synergique, un souffle vasculaire, des facteurs de risques cardio-vasculaires (9).

§ des arguments paracliniques : une micro albuminurie, des reins de taille asymétrique.

Ø Néphropathie diabétique :

Le diabète est la seconde cause d'IRC puisqu'il est responsable de 22,9% des cas d'IRCT.

La néphropathie diabétique peut être diagnostiquée précocement, le signe d'appel étant la présence d'une microalbuminurie (13). Le diagnostic étiologique repose entre autre sur la présence d'une protéinurie >300 mg/24 heures et d'une micro albuminurie entre 30 et 300 mg /24 heures (3).

Sur le nombre de patients dialysés, environ 40% sont diabétiques à l'initiation de la dialyse quelque soit la néphropathie initiale (12). Dans presque 90% des cas, il s'agit de diabétique de type II (diabète de la maturité, souvent lié à l'excès de poids).

Ø Néphropathie glomérulaire :

La glomérulonéphrite chronique primitive représente 11,6% des causes d'IRCT. Les plus souvent mis en cause sont la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger), et la hyalinose segmentaire et focale (11).

Ø Néphropathie héréditaire :

La polykystose à elle seule est responsable de 6,2% des IRCT d'après les données de 2008 (12).

Ø Pyélonéphrites :

Elles représentent 4% des causes d'IRCT (12)

Ø Autres causes :

Représentent environ 16% des causes d'IRCT. On peut y classer les néphropathies toxiques, les myélomes, les pertes de rein d'origine traumatique ou chirurgicale, les causes restantes étant des néphropathies de cause indéterminée.

Tableau II : Maladie initiale des cas prévalents d'IRCT traitée dans quatre régions du Maroc en 2009 (1)

Maladie initiale	Effectif	pourcentage
Indéterminé	1179	37,9%
Diabète	553	17,8%
Hypertension	315	10,1%
Glomérulonéphrite	266	8,5%
Pyélonéphrite	223	7,2%
Polykystose	106	3,4%
Vasculaire	84	2,7%
Autres causes	330	10,6%
Non précisé	56	1,8%
Total	3112	100%

4. Traitements de suppléance rénale

Quand l'insuffisance rénale arrive au stade terminal, les reins n'assurent plus leurs fonctions et il va donc être indispensable de suppléer les fonctions rénales défaillantes par un traitement de suppléance.

Il existe deux grands traitements de suppléance : la transplantation rénale et la dialyse c'est à dire l'épuration extra rénale.

Les recommandations préconisent l'initiation d'un traitement de suppléance à partir de 15ml/min (4). Cette initiation d'un traitement de suppléance dépend tout de même de l'état clinique du patient et de l'urémie.

Il faut évaluer dans ce cas dans quelle proportion les médicaments prescrits seront éliminés par la dialyse. Pour les molécules perméables à la membrane de dialyse, le médicament sera administré après la séance de dialyse.

Au Maroc au 31/12/2007 3112 malades étaient en traitement de suppléance (dialyse ou greffe) dans les 4 régions : 52,6% sont des hommes, l'âge médian est de 47 ans. La prévalence brute des malades dans ces 4 régions est de 267,1 par millions d'habitants. (1)

Ø Transplantation rénale

La transplantation rénale est une intervention chirurgicale au cours de laquelle on implante dans l'organisme, au niveau de la fosse iliaque, un rein sein provenant d'un donneur vivant ou décédé. Si l'intervention est réussie, elle permet au malade de reprendre une vie moins contraignante que s'il été en traitement par dialyse.

On estime à 250 le nombre de malades transplantés rénaux à ce jour au Maroc. De plus, seulement 1,2% des personnes en dialyse sont inscrits sur la liste d'attente avec comme motif de non inscription une contre -indication à la greffe dans 14,2% des cas, le refus dans 17,3% des cas, dans 3,6% au motif de bilan en cours et dans 65% du à d'autres motifs non explicite. (1)

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'IRCT en raison des bons résultats de survie à long terme, et de la qualité de vie qu'elle offre par rapport à la dialyse. Mais en attendant de trouver un rein compatible, la seule solution pour continuer à vivre est la dialyse.

Les inconvénients d'une greffe rénale sont, tout d'abord, l'obligation d'une opération sous anesthésie générale, puis la prise souvent à vie de médicaments immunosuppresseurs ayant de nombreux effets secondaires. Les complications de la greffe rénale posent également problème ; le plus souvent cela concerne le rejet de la greffe. La tentative d'une nouvelle greffe peut être renouvelée avec succès.

Ø Hémodialyse

L'hémodialyse est une épuration extra corporelle du sang, proposée aux patients souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale.

L'hémodialyse remplace la fonction de filtration du sang normalement assurée par les reins. On l'appelle périodique car elle n'est pas continue comme la fonction rénale naturelle, elle se fait le plus souvent à raison de trois séances par semaine pendant une durée de quatre heures environ par séance. Il existe certains cas où la dialyse est quotidienne (8)

Le principe de la dialyse est le suivant : le sang du patient dialysé circule à l'intérieur d'une cartouche qui contient une membrane très fine : la membrane dialysante (8).

A l'intérieur de ce dispositif circule à contre-courant un liquide à base d'eau et de sels minéraux, c'est le liquide de dialyse ou dialysat.

Le sang et le liquide de dialyse ne sont jamais en contact direct dans la cartouche : ils sont séparés par la membrane dialysante.

L'hémodialyse repose sur un échange de différentes molécules entre le sang du malade et le dialysat de composition proche de celle du plasma normal, au travers d'une membrane semi-perméable.

Une séance de dialyse nécessite :

- un abord vasculaire : pour être efficace un débit sanguin minimum de 250 à 300 ml/min est nécessaire. De tel débit ne sont possibles que dans un système artériel ou dans les gros troncs veineux .Pour cela, la création d'un abord vasculaire permanent, aisément utilisable pour des ponctions répétées et imposées. Il s'agit de la fistule artério veineuse (FAV). La fistule consiste à relier une artère à une veine de gros calibre. La fistule est créée chirurgicalement sous anesthésie locale, cette FAV se fait le plus souvent au niveau du bras car c'est un endroit qui présente un réseau vasculaire suffisamment développé.

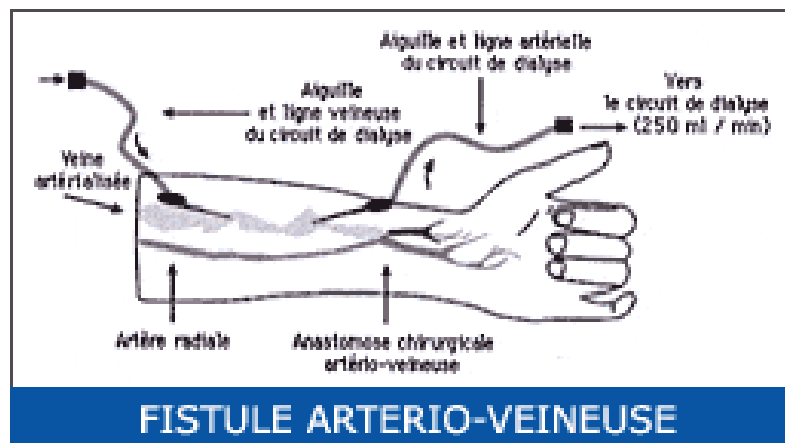


Figure 2 : la fistule artério-veineuse

Extrait de « l'insuffisance rénale, par P. Simon »(8)

-Un dialyseur : le dispositif médical permettant l'échange entre le sang du patient et le dialysat est un dialyseur ou « rein artificiel ».

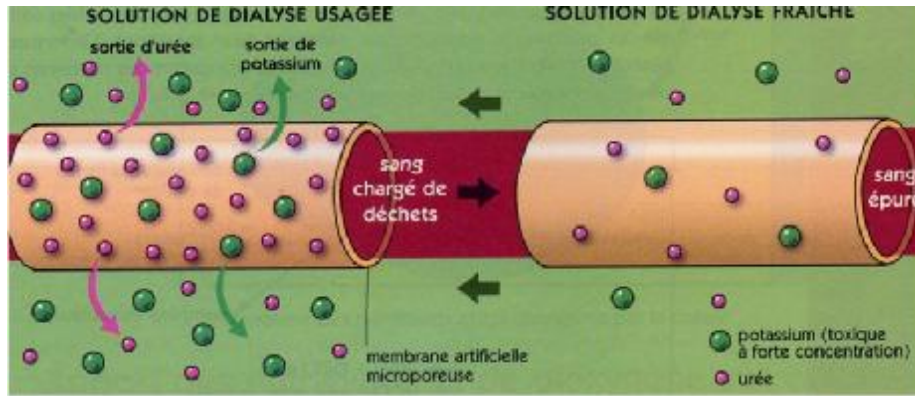


Figure 3 : schéma d'un rein artificiel

Extrait de « Le moniteur hospitalier » (14)

-Le dialysat : c'est un liquide stérile et apyrogène de composition analogue à celle du plasma, mais dépourvu d'urée et de créatinine. Il est préparé en mélangeant un concentré électrolytique et de l'eau ultra pure.

-Le circuit extracorporel de circulation : il transporte le sang du patient jusqu'au dialyseur. Après être épuré, le sang est restitué au malade par l'abord vasculaire.

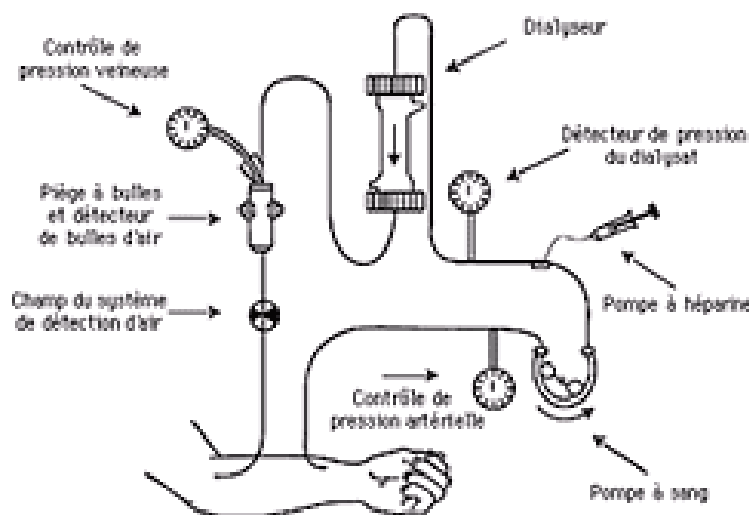


Figure 4: Circuit extracorporel de circulation (8)

-Le générateur de dialyse : il a pour fonction d'assurer la circulation du sang dans le circuit extracorporel ; préparer extemporanément le dialysat et paramétrer sa concentration, son os molarité, son débit ; chauffer le liquide de dialyse à 38° et

gérer l'ultrafiltration ; détecter toute anomalie à l'aide d'alarmes visuelles et sonores.



Figure 5 : Générateur de dialyse

Les inconvénients de l'hémodialyse sont tout d'abord la contrainte de rester branché à une machine trois demi journées par semaine puis son coût très élevé : plus 81500 euros/an/ patient (4). Les complications de l'hémodialyse posent également problème ; le plus souvent ce sont des thromboses de fistule, des anévrismes, des infections dues à la manipulation du sang. (14).

Ø Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale au Maroc est très peu pratiquée. Parmi les 2657 cas prévalents en suppléance par dialyse, seuls 7 cas (0,3%) sont en dialyse péritonéale dans les 4 régions où le registre est implanté soit une prévalence de 0.7 pmh. (1)

Cette technique repose sur l'utilisation du péritoine, membrane richement vascularisée et de grande surface, comme membrane permettant les échanges entre le sang du malade et le dialysat. (15)

En pratique un cathéter est introduit dans la cavité péritonéale pour fournir un accès permanent. Deux litres de dialysat stériles sont injectés dans la cavité péritonéale. Cette solution séjourne dans la cavité pendant 6 heures environ. Pendant ce temps

se fait l'échange entre le sang du patient et le dialysat à travers le péritoine. L'eau en excès et les déchets toxiques sont éliminés dans le dialysat au moment du drainage (16)

Les principaux avantages de la dialyse péritonéale sont le moindre coût, car elle est pratiquée à domicile. De plus, les patients en dialyse péritonéale ont généralement une meilleure qualité de vie et sont moins souvent hospitalisés car ils sont en meilleur état général. Cependant cette technique s'adresse à des sujets autonomes et jeunes ce qui est loin d'être le cas de la majorité des patients dialysés.

IV. Complications et comorbidités dans l'IRC

L'IRC s'accompagne généralement d'autres affections qui peuvent être la cause ou non de la maladie.

Le nombre de patients en IRC est en constante augmentation (17). Quelque soit le mode de suppléance, la principale cause de décès chez les malades en IRC arrivant au stade terminal est d'origine cardio-vasculaire surtout dans la première année de traitement (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébraux, insuffisance cardiaque). En effet un tiers des patients décédés ayant initié un traitement par dialyse entre 2002 et 2007 sont décédés d'une cause cardio-vasculaire (2).

Les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire sont : l'HTA, les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme, l'obésité (IMC>30), l'absence d'activité physique, l'âge avancé et le sexe masculin (18).

1. Comorbidités de l'insuffisance rénale chronique

L'IRC s'accompagne d'autres pathologies qui peuvent être la cause ou non de la maladie.

1.1. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est la première cause d'IRC au stade terminal. Actuellement l'ensemble des sociétés savantes (JNC7, WHO 2003, K/DOQI 2004, ANAES 2004) recommandent que la pression artérielle soit inférieure ou égale à 140 mmHg de systolique et 90 mmHG de diastolique chez les individus à faible risque et une cible tensionnelle plus basse inférieure à 130/180 mmHG chez les patients diabétiques et chez les patients ayant une néphropathie (19).

Dans l'étude de NHANES III, qui incluait des patients âgés de 20 ans et plus entre 1988 et 1994, la prévalence de l'hypertension artérielle augmente de façon inversement proportionnelle au DFG : à un DFG supérieur à 90 ml/min, 40% des patients sont hypertendus, à un DFG de 60 ml/min, 55% ont une hypertension, et, à un DFG de 30 ml/min, plus de 75% des patients sont hypertendus (20).

L'HTA est un facteur de risque majeur de l'IRC, dont il est à la fois la cause et la conséquence. Un patient hypertendu a 10 fois plus de risque de développer une IRC qu'un sujet normotendu (18). La prévalence de l'HTA augmente avec la sévérité de l'IRC (21).

Plusieurs mécanismes contribuent à l'élévation de la pression artérielle dans l'insuffisance rénale chronique : la rétention hydro sodée et l'activation du système rénine-angiotensine essentiellement, mais également d'autres facteurs comme l'hyperactivité du système sympathique, le défaut de production de NO et l'hyperparathyroïdie (22).

La rétention hydrosodée favorise notamment favorise l'élévation des chiffres tensionnels, l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle.

L'activation du système rénine-angiotensine favorise la vasoconstriction artériolaire, la sténose de l'artère rénale, la diminution du coefficient de filtration glomérulaire et à l'augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium. Tous ces éléments concourent à l'élévation du risque cardio-vasculaire (18).

En pratique courante les cibles tensionnelles des recommandations sont souvent non atteintes chez le patient en IRC (23). En plus du risque cardio-vasculaire qu'elle entraîne, l'augmentation de la pression artérielle favorise un déclin rapide de la fonction rénale.

Dans l'étude MRFT, chaque diminution de la pression artérielle de 5 mmHg est associée à une réduction de 25 % du risque d'IRC terminale (18).

1.2. Diabète

La néphropathie diabétique est la plus grave des complications microangiopathiques du diabète, car elle expose au double risque d'insuffisance rénale terminale et de mortalité cardiovasculaire. La majorité des patients diabétiques présentent des lésions rénales glomérulaires. Le type deux est le principal pourvoyeur de néphropathie diabétique. La néphropathie diabétique est responsable de 25 à 50% des causes d'insuffisance rénale dans les pays occidentaux (18).

Les diabétiques de types II représentent plus de 90% des diabétiques (contre 10% pour les diabétiques de type I) avec 50 à 80 % des diabétiques dialysés qui sont des diabétiques de type II (2).

La néphropathie diabétique est la première cause de mise en dialyse. Elle est aussi celle dont l'incidence progresse la plus vite d'environ 10 à 15% par an essentiellement par l'augmentation des diabétiques de type II.

« Cette épidémie » de diabète de type II est liée aux modifications du mode de vie et à l'allongement de l'espérance de vie. La prévalence du diabète augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarité et au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés. Cette maladie n'épargne pas les pays en voie de développement où le diabète de type II atteint parfois une prévalence de 20 à 30% en raison du changement rapide de mode de vie couplée à des prédispositions génétiques.

Les différents stades de la néphropathie diabétique sont reportés sur le tableau ci-dessous :

Tableau III : Différents stades de la néphropathie diabétique.

Stade I : *néphropathie fonctionnelle*

- augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire
- augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 %
- pression artérielle normale
- albuminurie normale

Stade II : *lésions rénales histologiques sans traduction clinique*

Stade III : *néphropathie incipiens*

- augmentation de la filtration glomérulaire
- augmentation de l'albuminurie > 20 µg/min (croissance annuelle de 20 à 50 %)
- augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mm Hg (micro HTA)

Stade IV : *néphropathie clinique*

- albuminurie > 300 mg/24h (protéinurie > 500 mg/24h)
- dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus
- hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente)
- diminution de la filtration glomérulaire
- protéinurie croissante
- hypertension artérielle (> 140/90 mmHg)
- l'absence de rétinopathie diabétique doit amener à réviser le diagnostic et en tout cas à demander l'avis d'un néphrologue qui décidera de l'opportunité éventuelle d'une ponction biopsie rénale.

Stade V : *insuffisance rénale terminale*

- obstructions glomérulaires
- filtration glomérulaire < 10 ml/min
- HTA volodépendante

1.3. Dyslipidémies

Dans les facteurs de risque « traditionnels » des accidents cardio-vasculaires chez les patients en IRC, les dyslipidémies jouent un rôle important (24).

30% des patients en IRC présentent une dyslipidémie (18) et apparaît à un stade précoce de l'IRC.

Les anomalies lipidiques au cours de l'insuffisance rénale chronique diffèrent de celles observées dans la population générale et dépendent du stade de l'IRC et de la présence ou non d'un diabète et/ ou d'un syndrome néphrotique. Les caractéristiques de la dyslipidémie de l'IRC sont l'hypertriglycémie, l'augmentation du LDL cholestérol, une réduction du cholestérol HDL (25).

Dès le diagnostic d'une IRC chez un patient, une éventuelle dyslipidémie doit être recherchée (22). Une fois diagnostiquée, on commence par instaurer des mesures hygiéno-diététiques, puis des traitements médicamenteux (après échec des mesures diététiques pendant 3 mois) avec une surveillance des taux sanguins des enzymes hépatiques tous les deux à trois mois au début puis finalement annuellement.

L'hyperlipidémie constitue un facteur de risque majeur de l'athérosclérose et est souvent associée chez le patient en IRC à de nombreux autres facteurs de risques associés cardiovasculaires comme le diabète et l'HTA (26).

2. Complications de l'insuffisance rénale chronique :

La destruction de l'unité fonctionnelle du rein, le néphron, va perturber le fonctionnement d'un certain nombre d'organes.

Les conséquences de l'IRC sont multiples on y retrouve :

2.1. Anémie

L'anémie est une complication extrêmement fréquente de l'IRC, et sa prévalence est étroitement liée à la sévérité de l'insuffisance rénale (27).

Avec la définition actuellement retenue, à savoir une hémoglobine inférieure à 13,5 g/dl, près de la moitié des patients qui ont un DFG inférieur à 50ml/min et la quasi-totalité des patients ayant un DFG inférieur à 20ml/min sont concernés (28).

L'anémie est principalement la conséquence d'un déficit en érythropoïétine, produite essentiellement par les cellules interstitielles péri tubulaires du rein. Le rein étant la source principale de production d'EPO, une insuffisance rénale chronique entraîne un déficit en EPO, et par conséquent en hémoglobine (18).

Ainsi le diagnostic d'anémie liée à l'IRC est porté devant une anémie normochrome, normocytaire et arégénérative et après exclusion des autres causes habituelles d'anémie.

De plus les patients insuffisants rénaux chroniques sont fréquemment carencés en fer en raison d'une moins bonne absorption digestive du fer et de trouble de l'hémostase, ainsi l'anémie de l'IRC est une anémie ferriprive qui se caractérise par une ferritinémie basse (100 µg/L). (29)

Le bilan de l'anémie consiste en la mesure de l'Hb, de l'hématocrite, du nombre d'érythrocytes, de réticulocytes, du taux de fer ionisé la saturation de la transferrine et de la ferritinémie (30).

Les conséquences de l'anémie sont nombreuses. Elle affecte directement la qualité de vie en réduisant les performances physiques, les fonctions cognitives, la libido et la qualité du sommeil (31-32). L'anémie expose à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à un risque accru de d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde (33). Elle représente donc un important facteur de morbi-mortalité (30).

2.2. Ostéodystrophie rénale

L'ostéodystrophie rénale est un hyper remodelage osseux, qui est la résultante d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphorémie et d'une hyperparathyroïdie secondaire retrouvées chez le patient insuffisant rénal chronique. Cette ostéodystrophie rénale provoque l'ostéomalacie et l'ostéite fibreuse.

En effet, le défaut de synthèse du calcitriol, la forme active de la vitamine D, est due à la réduction de l'activité de la 1α hydroxylase rénale, qui transforme 1-25 dihydroxy-vitamine D3 en 1α hydroxy-vitamine D3 ou calcitriol. La conséquence est une diminution de l'absorption intestinale de calcium c'est-à-dire une hypocalcémie.

Cette hypocalcémie entraîne une hyperphosphorémie par défaut d'élimination.

L'hyperphosphorémie inhibe la synthèse de calcitriol et diminue la concentration plasmatique du calcium par chélation. On observe également une hyperphosphorémie car l'excrétion rénale est minimale ou nulle chez le patient en IRC.

Cette hypocalcémie et cette hyperphosphorémie provoquent secondairement une hyperparathyroïdie secondaire par stimulation de la sécrétion de PTH, le mécanisme de l'hyperparathyroïdie est multifactoriel.

Les recommandations actuelles de traitement des désordres phosphocalciques associés à l'IRC de stade trois et cinq sont de maintenir les valeurs de calcémie, de phosphatémie et de PTH dans les normes de laboratoires effectuant l'analyse (34).

Le métabolisme osseux défectueux, les désordres phosphocalciques biologiques et les traitements utilisés pour les corriger sont à l'origine de calcifications extra osseuses notamment dans la paroi des artères, sur les valves cardiaques et dans les tissus péri articulaires.

De nombreuses études de cohorte ont démontré un lien étroit entre les désordres du métabolisme phosphocalcique et les fractures, les événements cardiovasculaires et la mortalité (35). Il ne s'agit pas donc d'une pathologie strictement osseuse mais d'un continuum pathologique plus global que l'on regroupe sous le terme de désordres minéraux et osseux de la MRC, le terme d'ostéodystrophie rénale devant être réservé à l'atteinte osseuse documenté par biopsie rénale (tableau 3).

L'atteinte vasculaire chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux a été décrite en 1974 comme une lésion de type athérosclérose accélérée (7).

Mesurée par scanner ultrarapide, la calcification vasculaire apparaît comme un phénomène commun et précoce chez les patients en IRC. Récemment, la présence de calcification vasculaire a été associée à une morbi-mortalité plus élevée chez les patients en IRCT (18).

En dehors des facteurs de risques cardio-vasculaires classiques décrits précédemment l'équilibre phosphocalcique apparaît au premier plan (18).

2.3. Acidose métabolique

L'acidose se définit par un abaissement du PH sanguin $< 7,38$. L'acidose est dite métabolique si la concentration plasmatique de bicarbonate est inférieure à 22mmol/l (36).

Dans l'IRC, l'acidose métabolique, liée à la diminution de l'excrétion urinaire d'ammoniac et d'acides titrables, est une acidose métabolique hyperchlorémique à trou anionique normal. A un stade plus tardif, la rétention d'acides (anions organiques et minéraux tel que phosphate et sulfate) s'accompagne d'une augmentation du trou anionique sanguin (37).

L'acidose métabolique chronique est associée à plusieurs complications cliniques en particulier des signes respiratoires, cardio-vasculaire, neurologiques et métaboliques. (36)

Des travaux expérimentaux ont montré que l'acidose métabolique est un facteur aggravant la progression de l'IRC, en stimulant l'inflammation et la fibrose interstitielle via la stimulation de l'ammoniogénèse et la production accrue de C3 amidés (38).

Tableau IV : Principales manifestations cliniques associés à l'acidose métabolique (36)

Signes respiratoires	Hyperventilation, épuisement musculaire et détresse respiratoire
Signes cardio-vasculaires	Bas débit cardiaque, rénal, hépatique, arythmies, insensibilité aux catécholamines
Signes neurologiques	Troubles de la conscience, coma
Signes métaboliques	Hyperkaliémie.

2.4. Troubles hydro électrolytiques

La surcharge en eau et en sodiums provoque de nombreuses perturbations. Elles entraînent des hyper volémies avec des œdèmes pouvant se traduire par des œdèmes des membres inférieurs ou des œdèmes aigus du poumon (OAP). La surcharge hydro sodée entraîne également une augmentation de la pression artérielle et une stimulation du système rénine angiotensine. Ces troubles entraînent une prise de poids rapide.

L'hyperkaliémie : Le potassium provient uniquement de l'alimentation et son excrétion est uniquement rénale. L'hyperkaliémie se définit par une kaliémie > 5,2 mmol/l et peut entraîner des troubles musculaires, neurologiques, et des perturbations de l'ECG.

2.5. Hyper uricémie

L'hyper uricémie est due à un défaut d'élimination réelle de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique. L'acide urique dans l'organisme résulte pour partie, de la dégradation des acides nucléiques alimentaires, mais aussi et surtout de la dégradation des acides nucléiques organiques. L'élimination de l'acide urique se fait essentiellement par voie rénale. Il en résulte donc un défaut d'élimination chez le patient insuffisant rénal chronique.

Les conséquences de l'hyper uricémie sont des risques de lithiase urinaire, responsables de coliques néphrétiques, des risques de goutte, responsable de douleur articulaire de type inflammatoire, touchant préférentiellement le gros orteil ; ainsi que des risques de tophi, associés à la goutte qui sont des dépôts d'urate de sodium qu'on trouve essentiellement au niveau du pavillon de l'oreille, des doigts, des pieds.

L'accumulation d'acide urique peut provoquer également des nausées et du prurit.

2.6. Dénutrition protéino-énergétique

La dénutrition est fréquente au cours de l'IRC et son impact sur le pronostic vital est important surtout à un stade avancé de l'IRC.

La surveillance régulière des ingesta et de l'état nutritionnel, ainsi que le respect des apports recommandés en protéines doit prévenir son installation.

Chez le dialysé, la dénutrition justifie l'intensification du conseil diététique et la mise en route d'un support nutritionnel (39).

Au cours de l'insuffisance rénale chronique traitée par dialyse, la déplétion protéino énergétique est retrouvée 20 à 70% des patients. Elle détermine de manière indépendante le risque de décès et sa prise en charge est un élément clé du suivi des patients : en France la mortalité des patients hémodialysés est proche de 10 à 15% s'élève à 30% en cas de dénutrition. (40)

Les causes de la dénutrition protéino-énergétique chez l'IRC sont multiples. On peut citer l'anorexie liée au syndrome urémique, l'altération du goût, les maladies intercurrentes (39). Une autre raison est la dialyse elle-même, qui peut retenir par les filtres des acides aminés, des protéines, du glucose, des vitamines hydrosolubles et d'autres composants, et peut promouvoir ainsi le catabolisme protéique. De même, l'IRC va induire un état inflammatoire chronique, qui favorise l'hyper catabolisme et l'anorexie (40).

2.7. Autres complications

Elles peuvent être digestives à type d'anorexie, de gastrites, de colites, de nausées et vomissements. Des signes hémorragiques peuvent également apparaître. Des signes endocriniens comme la stérilité, la résistance à l'insuline, à l'hormone de croissance. Les patients urémiques ; par le déficit immunitaire que le terrain néphrologique crée ; présentent également une faible réponse à la vaccination et ont un risque accru d'infections, et de cancers (19).

V. Modifications pharmacocinétiques du médicament au cours de l'IRC (41)

Lors de l'insuffisance rénale chronique, les néphrons indemnes vont s'adapter de manière à compenser la perte de filtration glomérulaire. Mais cette adaptation induit une modification de structure des néphrons restants, et devient un important facteur dans les mécanismes de la progression de l'IRC.

Pour expliquer cette adaptation Bricker (6) a proposé l'hypothèse du néphron intact : la diminution progressive du nombre de néphrons s'accompagne d'une augmentation compensatrice du travail par unité néphrotique restante.

L'hyperfiltration des néphrons indemnes permet à la maladie de passer inaperçue jusqu'à la limite de 25% de néphrons fonctionnels. Cette capacité d'adaptation n'est cependant vraie que dans les situations stables, les facteurs de déséquilibre étant nombreux. Lors de variations brutales de l'apport en eau, sel, les patients en IRC peuvent développer des anomalies hydro électrolytiques graves. En raison de l'incapacité à concentrer les urines lorsque l'apport hydrique est restreint, le patient peut développer une déshydratation, une hyper natrémie et une aggravation de la fonction rénale. Inversement, si l'apport hydrique est excessif par rapport aux capacités rénales de dilution, une hypo natrémie peut survenir avec une intoxication à l'eau.

1. Biodisponibilité :

La biodisponibilité d'un médicament est influencée par de nombreux facteurs incluant les conditions locales, la présence d'autres médicaments et les caractères physicochimiques du médicament. Ces paramètres sont souvent élevés chez l'insuffisant rénal. Le pH gastrique peut être élevé du fait de la présence d'ions ammonium. Les systèmes de transport du médicament peuvent être altérés. Une fois

passée la barrière intestinale, le foie peut éliminer une part important du médicament avant qu'il n'entre dans la circulation.

Habituellement, les fonctions hépatiques ne sont pas altérées par l'insuffisance rénale, mais les fonctions métaboliques sont souvent submaximales. Par ailleurs, l'administration simultanée d'autres médicaments peut modifier l'activité enzymatique hépatique et donc le métabolisme d'un médicament. La biodisponibilité d'un médicament chez un insuffisant rénale donné est donc peu prévisible.

2. Volume de distribution

Une fois au niveau de la circulation générale, chaque produit se distribue suivant un espace de distribution particulier.

Le volume de distribution des médicaments est souvent augmenté par l'insuffisance rénale même en l'absence d'œdème. Cela explique la possibilité d'une demi-vie augmentée même en l'absence d'une modification importante de la clairance. Ceci souligne la nécessité de ne jamais interpréter isolément la demi-vie d'élimination d'un médicament.

La fixation protéique plasmatique d'un médicament peut être réduite chez l'insuffisant rénal, ce qui a pour effet de diminuer la concentration sanguine du médicament ou, à l'inverse, d'augmenter son volume de distribution au niveau des organes cibles. L'activité et la toxicité pharmacologique du médicament sont ainsi augmentées.

L'insuffisance rénale peut aussi diminuer la fixation intracellulaire de certaines substances. Ceci a pour effet d'augmenter leur concentration plasmatique et de diminuer leur concentration au niveau de l'organe cible. Le rapport efficacité/toxicité est alors réduit. La notion de l'une de distribution est un concept utile pour

la conduite de la prescription chez un insuffisant rénal. Ainsi, les médicaments ayant un large volume de distribution auront une demi-vie longue.

L'élimination de ce type de médicament par dialyse à partir du secteur plasmatique sera donc peu efficace. La fraction de médicaments dialysés étant remplacée très rapidement à partir du secteur intra tissulaire.

3. Liaison protéique

L'intensité de l'action d'un produit est liée à la concentration de sa fraction plasmatique non liée aux protéines (fraction libre). Seule cette fraction peut diffuser jusqu'à l'organe cible, les méthodes de mesure usuelles déterminent les fractions plasmatiques liées et libres des médicaments. Pour cette raison, les relations entre concentration totale du médicament et intensité de l'effet pharmacologique sont bonnes tant qu'il n'y a pas de modification dans la liaison protéique de ce médicament.

Dans l'insuffisance rénale, la fraction libre du médicament est souvent augmentée, et l'intensité de l'effet pharmacologique recherché sera plus importante à concentration égale. Dans ce cas, la concentration thérapeutique nécessaire sera plus faible que chez le sujet normal.

4. Elimination

Les deux organes essentiels dans l'élimination d'un médicament sont le foie et le rein. De nombreuses substances sont métabolisées par le foie afin de les rendre plus hydrosolubles, avant d'être éliminés par le rein.

Ces métabolites s'ils sont d'élimination rénale, peuvent à leur tour s'accumuler et contribuer à la toxicité du produit.

La demi-vie du médicament est augmentée avec le degré de l'insuffisance rénale, pour ce qui concerne les médicaments éliminés par voie rénale. Il se produit une accumulation soit du principe actif, soit des métabolites. Cela peut entraîner des risques de surdosage si l'élimination rénale concerne le principe actif et/ou de(s) métabolite(s) actif(s), et ce d'autant plus que le médicament présente une marge thérapeutique étroite. Cette situation impose une adaptation de la posologie médicamenteuse de l'IRCT, soit par une réduction des doses administrées, soit par un espacement de l'intervalle de temps entre deux administrations.

MATERIEL ET METHODES

I. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service de néphrologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès au Maroc.

Le service de néphrologie a une capacité d'accueil de 28 lits, dont quatre sont consacrés aux séances d'hémodialyse aiguë. Les séances d'hémodialyse chronique se déroulent à l'hôpital AL Ghassani de Fès, doté de 21 générateurs d'hémodialyse et traitant 86 malades par semaine, à raison de deux à trois séances par semaine.

II. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective analysant le traitement prescrit à chaque patient lors de son hospitalisation dans le service de néphrologie.

III. Période d'étude

Notre étude s'est déroulée sur une période de un an, du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2010.

IV. Sélection des patients

1. Critères d'inclusion

Notre étude a concerné tous les patients des deux sexes, d'âge adulte, soumis ou non à l'hémodialyse, hospitalisés dans le service de néphrologie durant la période d'étude et répondant aux critères d'inclusion :

- Etre hospitalisé dans le service de néphrologie en 2010.
- Avoir bénéficié d'un dosage de la créatinine à l'entrée ou durant l'hospitalisation du malade avant l'institution du traitement.
- Etre en insuffisance rénale chronique avec clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60ml/min.
- Etre sous traitement médicamenteux

2. Critères d'exclusion

- Patients non hospitalisés.
- Insuffisance rénale non confirmée par la clairance de la créatinine
- Patients n'ayant pas reçu de traitements.

V. Déroulement de l'étude

Le recueil des données provient des dossiers des patients archivés en format papier sur lesquels figurent l'ensemble des informations présentes sur la fiche d'enquête.

L'ensemble des traitements que le patient prend en routine au moment de l'inclusion a été pris en compte.

Tous les médicaments ont été étudiés quelque soit la voie d'administration, à l'exception de l'anticoagulant nécessaire à l'hémodialyse.

Les prescriptions de chaque patient ont aussi été comparées au récapitulatif des caractéristiques du produit en terme d'indication, de contre-indication et d'interactions médicamenteuses à partir du Vidal®.

VI. Recueil des données

Elles figurent dans la fiche d'enquête (voir annexe) et ont permis d'élaborer les différents travaux descriptifs. Elles comprennent :

1. Paramètres cliniques

On y adjoint :

- les paramètres sociodémographiques (sexe, âge, poids, habitat, profession)
- les antécédents (facteurs de risque de néphrotoxicité et prise de médicaments néphrotoxiques).
- Les manifestations cliniques.
 - Manifestations générales : état général, conjonctives, tension artérielle...

L'hypertension artérielle est définie chez l'insuffisant rénal par une pression systolique supérieure ou égale à 130mmHg et/ou une pression diastolique supérieure ou égale à 80mmHg.

Un débit urinaire normal est compris entre 800 et 1500ml par jour. On parle de polyurie si la diurèse est supérieure à 2,5L par jour, d'oligurie si la diurèse est inférieure à 500 ml par jour, d'anurie si la diurèse est inférieure à 100 ml par jour.

- Manifestations rénales : œdèmes, bandelette urinaire, diurèse...
- Manifestations extra-rénales : manifestations digestives, cardio-vasculaires...

2. Paramètres biologiques

Concernent les examens biologiques effectués comme l'ionogramme sanguin, l'hémogramme, le bilan lipidique, la créatinémie...

Le diagnostic d'anémie est fait lorsque l'hémoglobine est inférieure à 11g/dl, de leucocytose si le nombre de globule blancs excède 10 000/mm³ de sang. On parle de thrombopénie lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 150 000 éléments par mm³ de sang.

Tableau V : Valeurs normales des paramètres biologiques.

paramètres biologiques	valeurs normales
urée plasmatique g/l	0,1 - 0,5
créatininémie mg/l	Pas de valeur seuil. Il faut calculer la clairance de la créatinine.
albuminémie g/l	35 - 445
protidémie g/l	60 - 80
PTH 1-84 pg/l	12-88 (en l'absence d'IRC) 2 à 9 fois la normale chez l'IRCT
Réserve alcaline mmol/l	22 - 28
leucocytes éléments/mm ³	4000 - 10000
cholestérolémie g/	1,5 - 2
HDL cholestérol g/l	0,4 - 1
LDL cholestérol g/l	0 - 1,6
triglycéridémie g/l	0 - 1,7
uricémie mg/l	26 - 70
phosphatase alcaline U/l	64 - 300
glycémie à jeun g/l	0,7 - 1,06
phosphorémie mg/l	25 - 45
calcémie mg/l	88 - 106
natrémie meq/l	135 - 145
kaliémie meq/l	3,5 - 5
chlorémie meq/l	90 - 110
Protéinurie de 24 heures	< 0,15 g/24 h
Plaquettes éléments/ mm ³	150000-400000

La protéinurie est considérée comme positive si son débit est supérieur ou égale à 0,3g/24h. Elle est néphrotique si elle est supérieure à 3g/24h avec une albuminémie inférieure à 30g/l.

Interprétation de l'ECBU :

On parle de leucocyturie lorsque le nombre de globules blancs est supérieur à 10000 éléments /ml et d'hématurie lorsque le nombre de globules rouges est supérieur à 10000 élément/ml.

Tableau VI : Interprétation de l'ECBU

Leucocytes / ml	Germes / ml	RESULTAT	REMARQUES
< 10.000 ou 10 ⁴	< 1.000 ou 10 ³	Normal	Milieux de culture standards
> 100.000 ou 10 ⁵	> 100.000 ou 10 ⁵	Infecté	Germes standards
> 100.000 ou 10 ⁵	< 1.000 ou 10 ³	Infecté	Culture spécifique (tuberculose), antibiotiques
< 10.000 ou 10 ⁴	> 100.000 ou 10 ⁵	Infection au début ?	Refaire un ECBU
< 10.000 ou 10 ⁴	2 germes	Souillure	Infection urinaire = 1 germe (monomicrobienne)

L'insuffisance rénale est définie par une clairance de la créatinine < 60 ml/min calculée selon la formule de Cockcroft et Gault :

$$(140 - \text{âge}) * \text{poids (kg)} * F / 7,2 * \text{créatinémie (mg/l)}$$

$$F = 1 \text{ pour l'homme et } 0,85 \text{ chez l'homme}$$

Et classée en quatre classes comme tel :

- Pas d'insuffisance rénale : > 60ml/min
- Insuffisance rénale modérée : entre 30 et 60 ml/min
- Insuffisance rénale sévère : inférieure à 30ml/min
- Insuffisance rénale terminale : inférieur à 15 ml/min

3. Paramètres thérapeutiques

Nous avons précisé notamment les thérapeutiques utilisées, la voie d'administration, les interactions médicamenteuses, les contre-indications...

Les prescriptions considérées comme non conformes sont les médicaments contre-indiqués chez l'IRC, les posologies non concordantes avec les adaptations préconisées, ou l'utilisation dans une indication différente de celle préconisée.

Les interactions médicamenteuses sont présentées dans le Vidal® en quatre niveaux de gravité, classés par ordre décroissant : la contre-indication, qui défend l'association de deux médicaments de manière absolue ; l'association déconseillée est une contre-indication relative qui doit être évitée de préférence, nécessitant une surveillance étroite ; la précaution d'emploi qualifie une association possible à condition de respecter les recommandations écrites ; enfin l'association à prendre en compte attire l'attention du prescripteur sur le risque d'interaction.

4. Autres paramètres

D'autres paramètres ont été relevés comme :

- Le diagnostic à la sortie : cause de l'insuffisance rénale
- L'évolution : basée sur l'évaluation de la fonction rénale par la mesure de la créatinine sanguine au cours de l'hospitalisation du malade.

VII. Analyse des données

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide du laboratoire d'épidémiologie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

Nos données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS version 17. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type de la moyenne, et ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par les tests de Mann et Whitney. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

VIII. Guide de prescription

Le guide de prescription est disponible en annexe sous forme d'un CD-ROM élaboré à partir du livret thérapeutique (édition 2011) élaboré par le comité du médicament et la pharmacie du CHU Hassan II de Fès. Ce guide répertorie l'ensemble des présentations des médicaments disponibles à la pharmacie du CHU Hassan II.

Il se présente sous forme de deux tableaux comprenant les médicaments vitaux et essentiels classés dans les rubriques suivantes : les antihistaminiques, les AINS, les analgésiques, les antipyrétiques, les antispasmodiques, les thérapeutiques utilisés en anesthésie-réanimation, les corticoïdes, les anticancéreux, les médicaments utilisés en cardiologie-angéologie, les antidiabétiques, les médicaments utilisés en gastro-entérologie, en hématologie, les antiinfectueux, les médicaments utilisés en neurologie-psychiatrie, en radiologie, en pneumologie, rhumatologie et les solutés injectables.

Seuls les produits administrés par voie orale ou injectable sont inclus. Tous les médicaments n'ont pas été pris en compte, nous avons gardé un nom commercial

par classe thérapeutique. Les médicaments utilisés en dermatologie et ORL-Ophtalmologie n'ont pas été étudiés.

Les paramètres étudiés sont la posologie adaptée à la fonction rénale, les interactions médicamenteuses, les médicaments contre-indiqués, et le caractère dialysable ou non du médicament.

Les données proviennent essentiellement des guides d'adaptation des médicaments GPR édition 2009 (différentes spécialités), du guide de prescription des médicaments au Maroc, du dossier ICAR et du Vidal® édition 2009.

RESULTATS

I. Etude de cohorte

1. Données sociodémographiques

- Prévalence

Nous avons exploité 576 dossiers médicaux de patients hospitalisés dans le service de néphrologie durant l'année 2010. 139 d'entre eux, dont le dossier médical a pu être exploité, ont été hospitalisés pour insuffisance rénale chronique tous stades confondus, soit une prévalence de 24,13%.

En grande majorité, les patients sont hospitalisés pour prise en charge d'une insuffisance rénale chronique déjà connue dans 68,9% des cas (n=93) ; 24,5% des cas pour la découverte d'une IRC (n=34) ; et 8,6% pour complication d'une IRC (n=12).

- Répartition des patients selon le sexe

Notre série comprend 70 hommes (50.4%) et 69 femmes (49.6%) soit 1 sexe ratio proche de un.

- Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen de nos patients lors de leur hospitalisation est de $54,27 \pm 16,47$, avec des extrêmes allant de 16 à 88 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon cinq tranches d'âge. Dans 28% des cas (n=40) les patients étaient âgés de plus de 65 ans et 27% entre 55 et 65 ans.

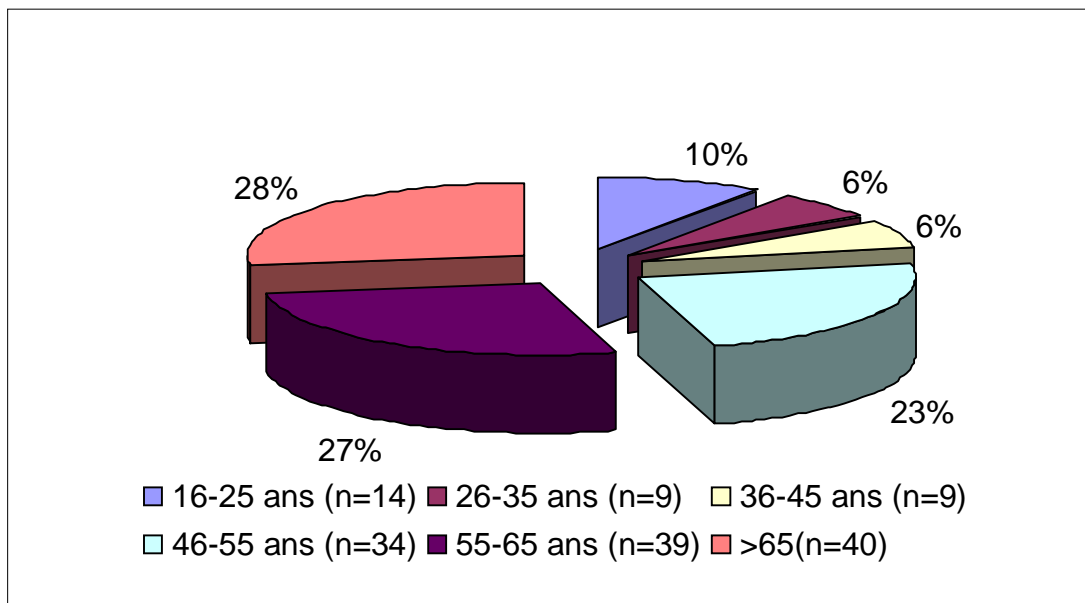


Figure 6: Répartition des cas selon les tranches d'âge

- Répartition des patients selon le poids

Le poids à l'entrée de nos patients est en moyenne de 62 kg \pm 16.5, avec des extrêmes allant de 37 à 118 kg.

Précisons que la majorité des patients ; 62,6% ; ont un poids compris entre 50 et 69 kg (n=87) et 25,9% des personnes ont un poids supérieur à 70 kg (n=36) dont deux personnes pèsent plus de 90 kg. 11,5% des patients pèsent moins de 50 kg.

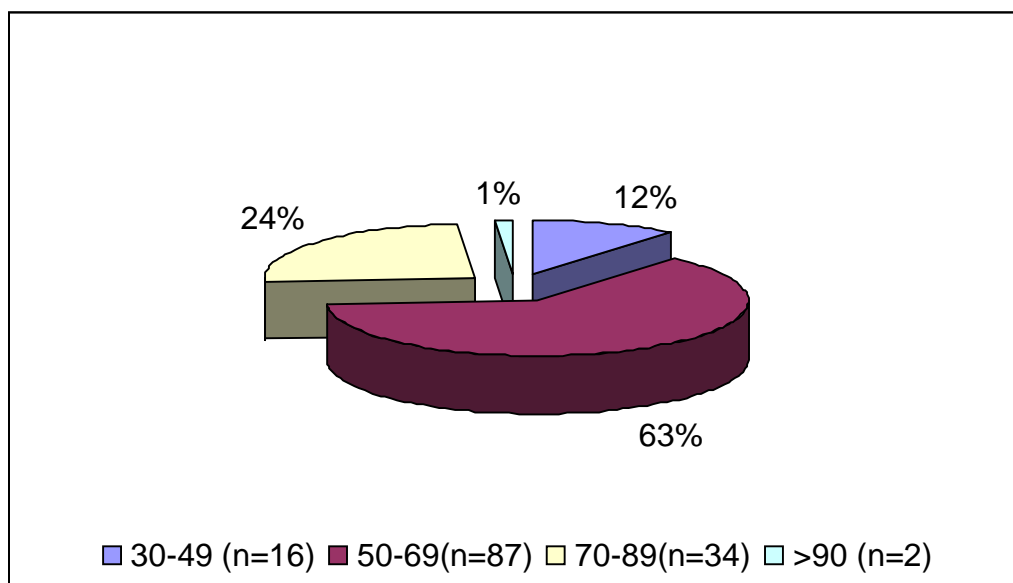


Figure 7 : Répartition des patients selon le poids

- Répartition des patients selon la résidence

Nous avons pu grâce aux données de l'anamnèse déterminer le milieu d'origine et la résidence actuelle de nos patients.

Ainsi nous avons recensé une majorité de 57,7% des cas originaires d'un milieu urbain (n=75), 35,4 % des cas provenant d'un milieu semi urbain (n=46) et 6,9 des cas (n=9) d'un milieu rural.

- Répartition des patients selon la profession

Nous nous sommes intéressés au profil professionnel de nos patients. Ainsi dans notre série 22,2% des cas (n=30) ont une profession et 75,5% n'en ont pas (n=105).

2. Terrain

2.1. Facteurs de risque de néphrotoxicité liés au patient

Dans notre étude, 63 cas ont des pathologies associées (en particulier le diabète et l'HTA) soit 45,3% des cas ; 29 de nos patients, soit 20,9% des cas, ont un âge > 60 ans ; trois patients étaient déshydratés (2,2%) ; 25 ont une hyper uricémie (18%) ; 9 patients ont des antécédents d'infection urinaire à répétition (6,5%) ; un cas de transplantation rénale.

Parmi les associations de facteurs de risque, 44 % (61 cas) ont au moins deux facteurs de risque associés. Pour les pathologies associés : 24,5% sont diabétiques (n=34) et 43,9% sont hypertendus (n=61), alors que 15,8% (n=22) ont l'association des deux pathologies.

2.2. Prise de médicaments néphrotoxiques

Dans notre étude, la prise de médicaments potentiellement néphrotoxiques n'est pas précisée dans les antécédents chez 77,7% des patients soit 108 cas.

En revanche 23,5% des cas (n=31) ont pris, dans leurs antécédents, un ou plusieurs médicaments potentiellement toxiques chez l'insuffisant rénal. Ainsi trois personnes ont pris de la colchicine (11%), 10 ont pris des antidiabétiques oraux (36%), 11 ont pris des AINS (38%), 1 cas de prise de ciclosporine, trois cas de prise de plusieurs médicaments potentiellement néphrotoxiques (10%).

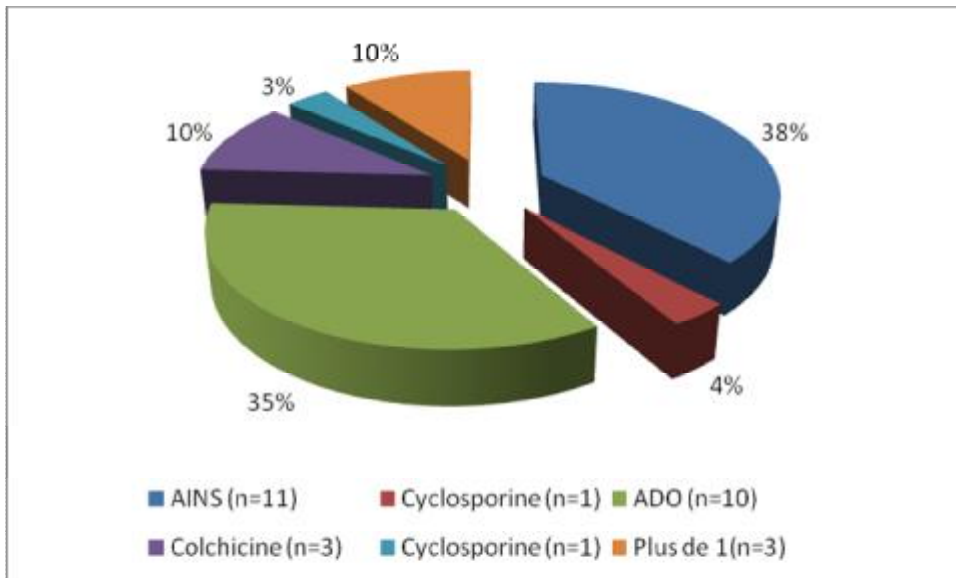


Figure 8 : Répartition des cas selon la prise de médicaments néphrotoxiques

3. Données cliniques

3.1. Manifestations générales

L'état général est altéré (asthénie, anorexie,) au moment de l'admission chez 35,3% des patients (n=49).

La majorité de nos patients (61,1%) est anémique au moment de l'admission (n=69).

La pression artérielle systolique en moyenne est de 142,8 mmHg (des extrêmes de 60 à 250 mmHg), et diastolique en moyenne de 81,5 mmHg (des extrêmes allant de 30 à 140 mmHg).

3.2. Manifestations rénales

A leur admission, 20,4% des patients (n=23) ont une bandelette urinaire normale ; 46,4% (n=53) ont une protéinurie positive ; 4,4% ont une hématurie seule (n=5), 1,8% ont une leucocyturie (n=2), 23% ont une hématurie associée à une leucocyturie (n=26), 2,7% ont une leucocyturie + hématurie (n=3) et un cas a les trois paramètres présents.

Les œdèmes touchant les membres inférieurs sont présents chez 53,2% des patients (n=59), et 5,4% (n=6) des patients ont un œdème généralisé.

65,9% des patients (n=87) ont une diurèse conservée, 6,8%(n=9) sont en anurie, et 27,3% sont en oligoanurie (n=36).

Enfin on recense 6,6% (n=9) des cas présentant des signes d'infection urinaire à leur entrée dans le service.

3.3. Manifestations extra-rénales

Les atteintes extra-rénales sont dominées par les signes cardio-respiratoires (45,8%), puis viennent les signes digestifs (37%). Les signes neurologiques viennent en troisième position (12,5%) et enfin les signes osseux (2,8%) et endocrino-métaboliques (un cas) en dernière position.

4. Données biologiques

4.1. Ionogramme sanguin

La natrémie et la kaliémie ont été mesurées chez tous nos patients, montrant successivement une diminution chez 25,5% des patients (n=39) et une élévation de la deuxième chez 16,1% des cas (n=22).

La chlorémie mesurée chez 86 patients, montre une baisse chez 33,7% des patients (n=29), une augmentation chez 19,8% des patients (n= 17).

La calcémie a été mesurée chez tous nos patients. Elle est abaissée chez 47,4% des patients (n=65). La phosphorémie quant à elle est augmentée chez 56,7% des patients (n=75).

Les réserves alcalines mesurées chez 94 patients sont abaissées chez 63,8% des cas (n=60). La PTH mesurée chez 56 personnes est élevée chez 87,5% des cas (n=49).

La glycémie mesurée chez tous nos patients est élevée chez 21,3% des cas (n=29).

L'albuminémie et la protidémie ont été mesurées chez la majorité de nos patients. On note une diminution de l'une chez 25% des cas (n=32) et de l'autre chez 20,6% des cas (n=27).

4.2. Hémogramme

12,2% des patients (n=17) ont un hémogramme normal, 74,6% ont une anémie (n=103), 4,3%(n=6) ont une hyperleucocytose, et 7,2% ont une thrombopénie (n=10).

4.3. Bilan lipidique

Le bilan lipidique a été effectué chez 114 de nos patients. Le taux de triglycérides est élevé chez 34,8% des patients (n=40). Le cholestérol total est élevé chez 12,9% des patients (n=15). Le cholestérol LDL est diminué chez 55,3% des patients (n=63). Le cholestérol HDL est diminué chez 29,8% des patients (n=34).

4.4. Bilan rénal

Le taux plasmatique d'acide urique a été mesuré chez 113 patients. Il est augmenté dans 56,6% des cas (n=64).

L'urée mesurée chez tous nos patients est en moyenne de $3,16 \pm 2,1$ avec des extrêmes allant de 0,31 à 5,01 g/l.

La créatinine à l'entrée vaut en moyenne 95.96 ± 86 avec des extrêmes allant de 2 à 334 mg/l.

La clairance de la créatinine est en moyenne de 11.9 ± 7.9 avec des extrêmes allant de 1,8 à 56,3 ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault. Selon la formule

de MDRD, elle en moyenne de $10,2 \pm 6,1$ avec des extrêmes allant de 1,12 à 46 ml/min.

61,9% des patients (n=86) sont en IRC terminale, 32,4% (n=45) sont en IRC sévère et 5,8% sont en IRC modérée (n=8). 55,4% des patients sont en dialyse (n=77).

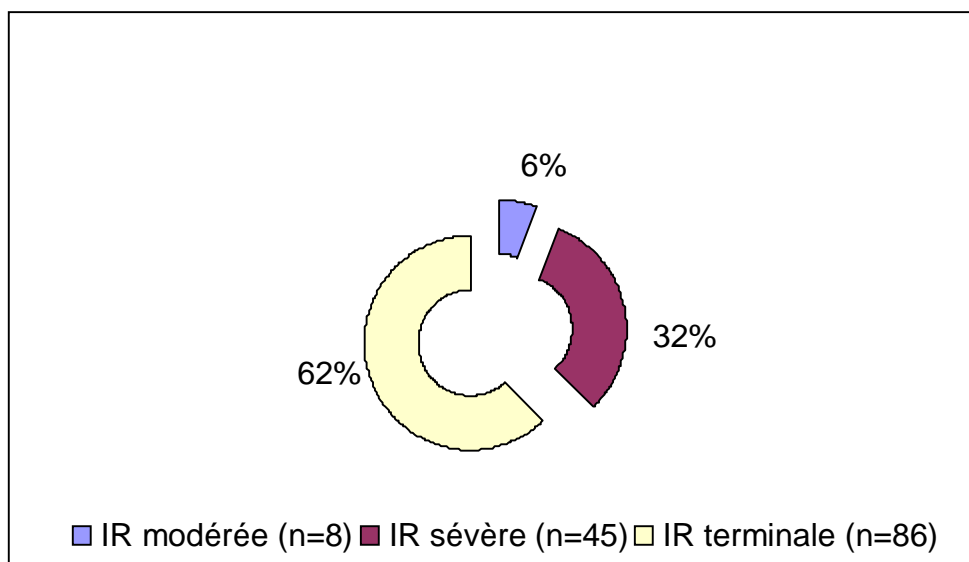


Figure 9 : Répartition des patients selon le degré d'IRC

4.5. Bilan infectieux

L'ECBU a été fait chez 105 patients dont 20 % ont une infection urinaire (n=21).

Pour le bilan sérologique, cinq cas sont atteints d'hépatite C, deux cas d'hépatite B, un cas de VIH, et un cas de syphilis.

5. Etiologies de l'insuffisance rénale chronique

38,8% des cas (n=54) ont une IRC d'étiologie indéterminée. Dans 24,3% des cas, la cause est le diabète (n=33), 10,8% (n=15) ont une néphropathie hypertensive, 8,6% (n=12) ont une IRC sur obstacle chronique de type lithiase, cinq cas ont une polykystose rénale, quatre cas de néphropathie glomérulaire, trois cas une pyélonéphrite, trois cas un rein unique, et six cas une IRC liée à une autre cause.

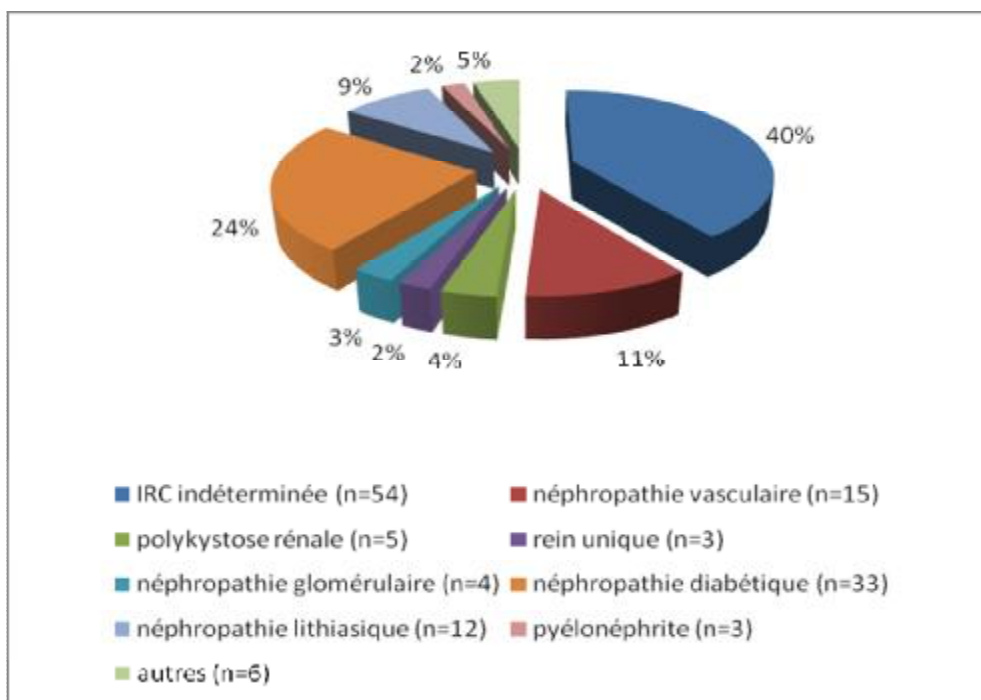


Figure10 : Répartition des patients selon l'étiologie

6. Thérapeutique

6.1. Médicaments consommés

Le traitement de l'anémie par le fer ou l'Erythropoïétine concerne 50% (n=69) des patients.

Le traitement des troubles phosphocalciques (calcium et vitamine D) a concerné 69,6% des patients (n=96).

Le traitement antihypertenseur concerne 70,5% des patients : 52,9 % prennent des inhibiteurs calciques ; 44,2 % des diurétiques de l'anse avec un cas de prise de diurétique thiazidique ; 10,1% des ARAII, 19,6% des IEC ; 8% des β - bloqueurs ; 8% des antihypertenseurs centraux. Les associations fixes d'antihypertenseurs les plus fréquemment retrouvées sont l'association d'inhibiteurs calciques/IEC avec 10,1% des cas.

Les statines sont prescrites chez 13,7% des patients, les salicylés chez 18,7%, l'insuline chez 23,2% des patients, et les hypo-uricémiants chez 26,1% des patients.

Les antibiotiques sont prescrits chez 41% des patients. En tête de fil on trouve les céphalosporines avec 13,6% des prescriptions, puis les quinolones (12,3%), et l'amoxicilline dans 10,9% des cas.

Enfin, pour les médicaments les plus fréquemment utilisés autre que les classes thérapeutiques précédentes, on note les IPP chez 8,7% des cas, l'héparine chez 7,9% des cas, les corticoïdes chez 5,8% des cas, les anxiolytiques chez 5% des cas, et les AVK chez 3.6% des cas.

Tableau VII : Thérapeutiques les plus souvent prescrites chez les patients inclus

Classes thérapeutiques	Médicament	Pourcentage de patients traités
Anti-anémique	<ul style="list-style-type: none"> Sel ferreux Erythropoïétine 	<p>44,9%</p> <p>5,1%</p>
Régulateurs du métabolisme phosphocalcique	<ul style="list-style-type: none"> Carbonate de Calcium Alfacalcidol 	<p>69,5%</p> <p>11,6%</p>
Antihypertenseurs	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur calcique β-bloqueurs IEC ARAI Antihypertenseur central Diurétiques de l'anse 	<p>52,9%</p> <p>8%</p> <p>19,6%</p> <p>10,1%</p> <p>8%</p> <p>44,2%</p>
Statine	<ul style="list-style-type: none"> Sinvastatine Rosuvastatine 	<p>13,7%</p> <p>0,7%</p>
Salicylés	<ul style="list-style-type: none"> AAS 	<p>18,8%</p>
Antidiabétique	<ul style="list-style-type: none"> Insuline 	<p>23,2%</p>
Hypo uricémiants	<ul style="list-style-type: none"> Allopurinol 	<p>26,1%</p>
Antibiotiques	<p>Toute classe confondue</p> <ul style="list-style-type: none"> Céphalosporine Quinolones Amoxicilline Antituberculeux aminoside sulfamides 	<p>41%</p> <p>13,6%</p> <p>12,3%</p> <p>10,9%</p> <p>1,4%</p> <p>3%</p> <p>0,7%</p>
Médicaments du système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> anxiolytiques 	<p>5%</p>
Autre	<ul style="list-style-type: none"> IPP Héparine Corticoïdes AVK 	<p>8,7%</p> <p>7,9%</p> <p>5,8%</p> <p>3,6%</p>

6.2. Modalités de prescription

Le nombre moyen de médicaments pris par patient s'élève à $5,1 \pm 4$ avec des extrêmes allant de 1 à 14 médicaments.

Dans 80,4% des cas les médicaments sont pris par voie orale : on compte $6,53 \pm 6$ unités galéniques par jour et par patient avec un maximum de 19 unités par jour.

En se rapportant au Vidal, 23,7% (n=33) des patients ont au moins une prescription non-conforme, avec 47,8% (n=66) des prescriptions qui présentent au moins une interaction médicamenteuse.

Les contre-indications concernent 10% des patients (n= 14). Les antihypertenseurs centraux contre-indiqués en IRC sévère sont présents chez 11 patients sous forme de rilménidine (Hyperium®), alors que les diurétiques thiazidiques sont utilisés chez un patient.

On a aussi comme médicaments contre-indiqués la prise de Bactrim® chez un patient, la colchicine chez un patient.

Les posologies non-conformes au RCP concernent 25 patients (18%). Une posologie non-conforme aux recommandations formulées par le patient en IRC, est soit une posologie où il faut diminuer la dose unitaire, soit allonger l'intervalle entre deux prises. On retrouve le ramipril (Tensiotec®) où il faut débiter par 1,25 mg/jour, les quinolones si Ccr <20ml/min il faut prescrire la moitié de la dose en une prise par jour, les céphalosporines avec un maximum de 2 g/jour. Sur l'ensemble on retrouve uniquement des spécialités en surdosage.

Parmi les interactions médicamenteuses on note l'absence d'associations médicamenteuses contre-indiquées, en revanche 8% des patients ont au moins une association déconseillée.

Il s'agit essentiellement de l'association salicylés/AVK, association déconseillée à cause du risque hémorragique retrouvée chez deux cas. On a aussi

l'association pénicilline du groupe A avec l'Allopurinol qui est retrouvée chez quatre cas, à cause du risque de réaction cutanée élevé.

Des précautions d'emploi sont retrouvées chez 50% des patients.

L'association du Calcidia® avec le Lévothyrox®, retrouvée chez deux cas, peut provoquer une diminution des hormones thyroïdiennes. L'association de Lasilix® avec un IEC (ex : coversyl®) ou un sartan (ex : tareg®) sont d'après le RCP une précaution d'emploi car il existe un risque d'hypotension importante et un risque d'insuffisance rénale aiguë. Ces associations sont retrouvées chez 17 patients. L'association diurétique/ AINS peut provoquer aussi une IRA chez le malade déshydraté, association retrouvée chez 20 cas.

Dans 21,6% des cas, on trouve des associations à prendre en compte. On peut citer l'association de plusieurs antihypertenseurs favorisant l'hypotension. L'association β-bloqueurs/inhibiteur calcique est à prendre en compte car il y'a risque d'hypotension (association retrouvée dans 5% des cas).

Tableau VIII : Caractéristique thérapeutique des patients inclus

	n (%)
Nombre moyen de spécialités par patient	5±4,5
Nombre moyen de comprimés par patient et par jour	6,53±6
Conformité de la prescription	
Ordonnances non conformes	23,7%
Patients ayant un médicament contre-indiqué dans l'IRC	10 %
Posologies non conformes	18 %
Prescriptions présentant des interactions médicamenteuses	47,8%
Association contre-indiquée	0%
Association déconseillée	8%
Précaution d'emploi	50%
Association à prendre en compte	21,6%

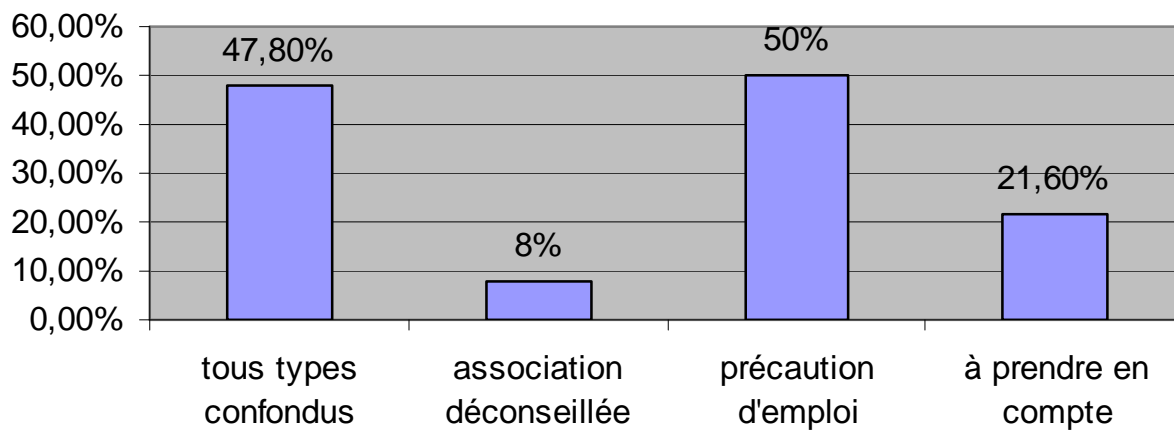


Figure 11 : Proportion des patients présentant au moins une interaction médicamenteuse

7. Evolution

Sur 127 contrôles de la créatinémie effectués au cours de l'hospitalisation, 61,4% ont vu leur fonction rénale s'améliorer, 18,8% ont connu une stabilisation de la fonction rénale, 10,2% ont connu une aggravation de leur fonction rénale et 10,2% ont une fonction rénale fluctuante. On ne note aucun cas de décès.

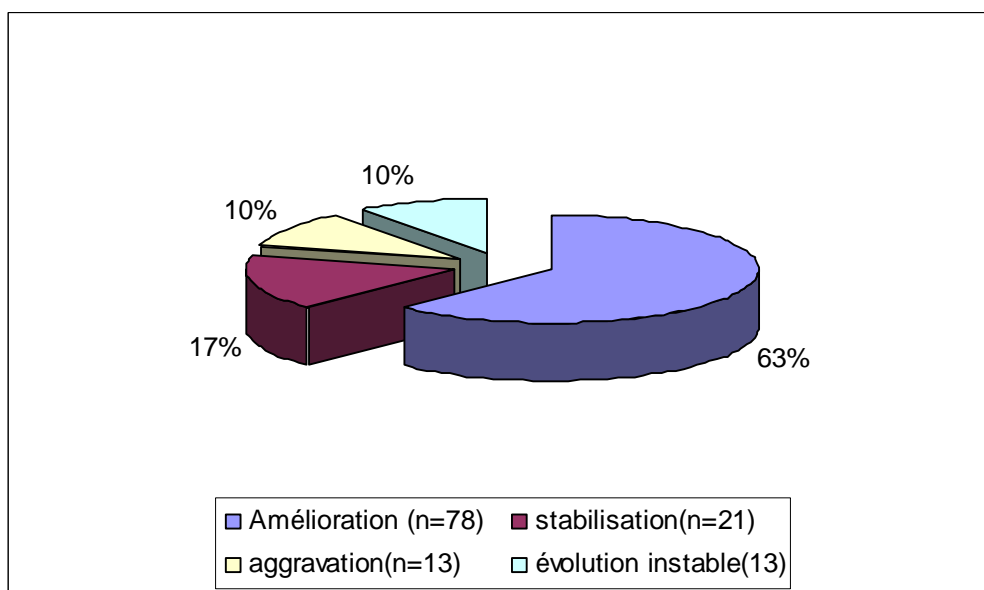


Figure12 : Répartition des patients selon l'évolution

II. Guide de prescription

Les résultats du guide de prescription ont été rapportés sous forme de CD-ROM présent en annexe.

DISCUSSION

Dans notre étude nous allons nous intéresser plus particulièrement aux médicaments les plus fréquemment prescrits et l'adaptation de la prescription de ces médicaments au profil particulier de l'insuffisant rénal chronique en fonction des recommandations internationales.

Les spécialités les plus fréquemment prescrites sont destinées tout d'abord au traitement des comorbidités mais aussi aux complications de l'insuffisance rénale terminale.

En effet, parmi les comorbidités les plus souvent relevées, nous avons le diabète retrouvé chez 24,5 % des patients et l'HTA retrouvée chez 43,9% des patients. 15,8% ont l'association des deux pathologies. Parmi les autres complications de l'IR nous notons les troubles phosphocalciques traités chez 69,6 % des patients, et l'anémie traitée chez 50 % d'entre eux.

Ce travail s'intègre dans les efforts du CHU qui dispose d'un comité du médicament et d'un comité de pharmacovigilance depuis juin 2007. Ce dernier a un rôle essentiel pour sensibiliser les professionnels de santé de notre établissement à la sécurité des patients par la surveillance des effets indésirables médicamenteux. Ce projet s'intègre dans le système international de surveillance des effets indésirables des médicaments (OMS), et a été soumis et validé par le comité du médicament et des dispositifs médicaux du CHU Hassan II.

Le principal obstacle que connaît ce système est le remplissage de la fiche de notification, souvent perçue comme une contrainte administrative supplémentaire par les prescripteurs.

Ce comité publie depuis Mai 2008, un bulletin d'information sur le médicament et la pharmacovigilance qui présente l'ensemble des médicaments

prescrits au CHU, bulletin dont nous nous sommes inspirés pour réaliser notre travail en annexe. Ce bulletin présenté sous forme d'un dépliant est destiné aux professionnels de santé du CHU. La majeure partie traite des actualités relatives aux médicaments et aux effets indésirables à l'échelle nationale et internationale.

La consultation de cette base de donnée montre que depuis fin juin 2007, jusqu'à fin juin 2009, les notifications d'effets indésirables médicamenteux qui ont été enregistrés par ce comité ne dépassaient pas une centaine de cas (données locales non publiées).

I. Traitement médicamenteux de l'insuffisance rénale chronique

Nos patients consomment une grande quantité de médicaments (cinq spécialités et sept comprimés par patient) largement supérieure à la population générale de patients.

D'autres études retrouvent un nombre de traitements comparables au notre. Aux Etats-Unis, le nombre moyen de médicaments par patient varie de 7,7 à 12 (42 -47) alors qu'au Japon il est de 7,2.

Cela reflète l'association du traitement de la maladie rénale à celui des nombreuses comorbidités, qui peut expliquer le plus grand nombre de substances en centre hospitalier, où les patients les plus lourds sont traités. Ainsi, aux États-Unis comme au Japon, le diabète et l'hypertension sont associés à un plus grand nombre de traitements (42 - 43). Enfin, le nombre de médicaments peut aussi s'expliquer par une médicalisation poussée de ces patients puisqu'ils bénéficient d'une consultation trihebdomadaire pour les patients en hémodialyse.

Les spécialités les plus fréquemment prescrites sont destinées au traitement des complications de l'insuffisance rénale chronique terminale : troubles phosphocalciques chez 69,6 % des patients, et antianémiques pour 50 %. S'y ajoute le traitement des pathologies associées, comme l'hypertension artérielle (70,5 %) ou le diabète (23,2 %). Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature ; Ainsi, Manley (42) dénombre 98 % de patients traités pour anémie, 93 % pour troubles phosphocalciques, et 63 % pour hypertension. Dans l'étude de Tozawa (43), 60 % des malades sont traités par EPO, 88 % par des médicaments des troubles phosphocalciques et 71 % par antihypertenseurs. Les statines sont utilisées chez une proportion importante de patients (13,7 %), essentiellement en prévention primaire

ou secondaire dans une population à haut risque cardiovasculaire. On note aussi un grand nombre de patients (26,1 %) traités par des hypo-uricémiants.

1. Traitement des comorbidités

A la lumière des études cliniques, nombre de sociétés savantes ont émis des recommandations de bonne pratique sur la prévention des maladies cardiovasculaires. La plupart d'entre elles s'accordent pour prendre en compte l'insuffisance rénale dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire global.

Les règles hygiéno-diététiques sont placées au cœur de la stratégie thérapeutique de toutes les recommandations.

Elles comportent une réduction des apports alimentaires sodés à 2 à 4g par 24 heures et des apports en acides gras saturés, une consommation suffisante de fruits (en faisant attention à l'hyperkaliémie) et légumes et modérée d'alcool, un contrôle du poids et une activité physique régulière (48). Mais ces mesures sont souvent insuffisantes et doivent être associés à un traitement médicamenteux (48).

1.1. Traitement de l'hypertension artérielle

Les recommandations nationales et internationales sont unanimes : l'insuffisance rénale stade III constitue un haut risque cardiovasculaire et les objectifs tensionnels à atteindre sont plus stricts que dans la population générale.

Actuellement, l'ensemble des sociétés savantes et des recommandations : K/DOQI, JNC7, ESH-ESC, BHS, ANAES 2004, recommandent que la pression artérielle soit abaissée en deçà de 130/80 mmHg chez les patients en insuffisance rénale voir plus bas si cela est bien supporté cliniquement (49).

Les valeurs ultra basses (jusqu'à une pression systolique de 110-120 mmHg) sont probablement souhaitables (sous réserve d'une bonne tolérance clinique), ceci plus particulièrement chez les patients ayant une néphropathie diabétique type 1 ou

2 (49) et chez les patients non diabétiques ayant une protéinurie supérieure à 1g/jour (49). La validation définitive de ces pressions artérielles ultra basses devrait cependant reposer sur des études spécifiques supplémentaires.

Un traitement à base de deux antihypertenseurs ou plus est habituellement nécessaire pour obtenir cette cible tensionnelle.

Les molécules bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone ont démontré leur efficacité pour ralentir la progression de la protéinurie et de l'insuffisance rénale au-delà de la réduction de la pression artérielle dans les néphropathies d'origine diabétique. Elles semblent également efficace dans d'autres types de néphropathies et leur emploi est souvent recommandé chez l'insuffisant rénal (50- 53). La place respective des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II) est discutée : l'utilisation d'ARA II est recommandé par l'OMS, l'ESH en cas de néphropathie liée à un diabète de type II (54, 55) et par la NKF pour toutes les néphropathies diabétiques (49). Ces sociétés privilégient les IEC en cas de néphropathie d'autre étiologie.

Les autres organismes donnent une place équivalente aux IEC et aux ARA II. La NKF émet toutefois une réserve en recommandant d'adapter le choix du traitement à la nature de la maladie rénale.

En résumé (ANAES 2004): (56)

Ø Prescription en première intention :

Il est recommandé de prescrire en première intention :

- en cas de protéinurie < 0,5 g/jour et de PA < 130/80 mmHg : une simple surveillance clinique et biologique (accord professionnel).

- dans tous les autres cas :
 - Une restriction sodée à 100 mmol/jour (6g /jour).
 - Un ARA II pour les patients diabétiques de type II (grade A).
 - Un IEC pour les autres patients (grade A pour les non diabétiques et grade B pour les diabétiques de type I).

Ø Modalités de prescription d'un traitement par antagoniste du système rénine-angiotensine (IEC-ARAII).

- Il est recommandé de débiter par une posologie basse, puis d'augmenter progressivement par palier d'au moins quatre semaines, d'autant plus que le patient est âgé et la fonction rénale altérée. L'augmentation des doses se fait jusqu'à atteindre des cibles thérapeutiques (accord professionnel).
- Le dosage de la créatinémie et de la kaliémie est recommandé 7 à 15 jours de traitement initial et après chaque modification de la posologie du fait du risque de baisse fonctionnelle de la fonction rénale sous antagoniste du système rénine-angiotensine :
 - En cas d'augmentation de la créatinémie de plus de 30%, arrêter temporairement les IEC, qui pourrait être réintroduits progressivement après avoir écarté une sténose de l'artère rénale ;
 - L'arrêt temporaire du traitement est envisagé pour une hyperkaliémie supérieure à 6 mol/l, un écart diététique est recherché puis un traitement diurétique hypokaliémiant (thiazidique ou diurétique de l'anse) est conseillé.
- A posologie stable, une surveillance clinique et biologique d'un traitement par antagoniste du système rénine-angiotensine est conseillée à la fin du premier mois, comprenant notamment la mesure de la pression artérielle, le dosage de la protéinurie des 24 heures, de la kaliémie et de la créatinémie.

Ø Stratégie thérapeutique recommandée en fonction de l'atteinte ou non des cibles.

- les cibles thérapeutiques sont atteintes : poursuite du traitement et de la surveillance. En cas d'effets secondaires spécifiques des IEC, notamment une toux gênante, remplacer l'IEC par l'ARA II.
- Si PA > 130/180 mmHg : vérifier l'observance du traitement et de la restriction sodée. Au besoin, un diurétique thiazidique ou de l'anse en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale peut être prescrit en complément des IEC. En cas d'échec associer une autre classe thérapeutique (β -bloquant, inhibiteur calcique).
- Si protéinurie >0,5 g/ jour : augmenter progressivement la posologie de l'antagoniste du système rénine angiotensine prescrit (jusqu'à la dose maximale autorisée par l'AMM) à condition d'une bonne tolérance clinique et biologique. En cas d'une persistance d'une protéinurie élevée, le groupe de travail recommande d'associer un IEC à un ARAII.

1.2. Traitement du diabète

L'hyperglycémie est le principal responsable de la néphropathie diabétique et des autres complications cardio-vasculaire.

Suivant le type de diabète, la prise en charge thérapeutique est différente, mais les études récentes vont dans le sens d'une intensification du traitement pour les deux types de diabète et ont montré leur efficacité (57,58).

La prise en charge a été décrite dans l'étude STENO (59).

L'objectif de l'équilibre glycémique est de réduire le risque cardio-vasculaire ainsi que le risque de survenue et de progression de la micro albuminurie (60).

Les objectifs glycémiques étaient de plus en plus stricts avec une glycémie à jeun inférieure à 1,26 g/l et une HbA1c entre 6 et 6,5%. Cependant les objectifs

d'HbA1c sont discutés par une étude de cohorte rétrospective qui montre que des valeurs basses (6,1%-6,6%) et hautes (10,1%-11,2%) d'HbA1c chez des patients de plus de 50 ans sont associés à une élévation de la mortalité toute cause confondues (61).

Le traitement doit être énergique, avec dans un premier temps une modification du mode de vie : perte de poids modérée (moins 5% minimum) et activité physique régulière pendant six mois.

En cas de déséquilibre glycémique persistant on aura recours à d'autres thérapeutiques. Les autres moyens thérapeutiques sont les antidiabétiques oraux et l'insuline.

Les antidiabétiques oraux ne devraient pas être utilisés du tout chez le patient dialysé (48). La métformine est contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 60ml/min, les sulfamides hypoglycémiantes (glimépiride, glipizide, glibenclamide) sont également contre-indiqués (48).

Le recours à l'insuline chez l'insuffisant rénal chronique devient indispensable (48). La difficulté d'obtenir un équilibre glycémique, notamment au stade d'IRC terminale, explique le recours fréquent à l'insulinothérapie (62).

Il n'existe pas de consensus mais plutôt des lignes directrices quant au type et à la dose d'insuline utilisée, cependant une adaptation individuelle est toujours nécessaire (62).

L'utilisation des analogues est préférée aux insulines humaines recombinantes (63). Grâce à leur pic d'action rapide et à leur courte durée d'action, les analogues rapides (lispro et aspart) permettent la correction de l'hyperglycémie tout en évitant les hypoglycémies tardives fréquentes chez l'hémodialysé (63).

De plus, comparé à l'insuline NPH (Neutral protamine Hagedorn), les analogues lents, notamment la glargine, induisent moins d'hypoglycémies (63).

Le schéma thérapeutique le plus recommandé est le basal bolus.

Les schémas à deux intermédiaires ou pré-mélanges sont de maniabilité difficile mais lorsqu'ils sont utilisés, il est préférable d'avoir recours à ceux comprenant des Ultrarapides (62) et (63).

Chez le diabétique de type II, il est recommandé d'instaurer d'abord un analogue lent en basale le matin ou le soir et d'adjoindre si besoin un analogue rapide avant un (basal plus) ou plusieurs repas (basal bolus) (62) et (63).

La dose totale d'insuline est réduite de 25 % pour une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 50 ml/min et de 50 % pour une valeur inférieure à 10 ml/min (62). En pratique, la dose moyenne est de 0,25 U/kg/j (62).

Les mesures hygiéno diététiques sont au cœur de la thérapeutique chez le diabétique de type I.

L'utilisation de la metformine reste intéressante du fait de l'amélioration de l'insulinorésistance chez le diabétique de type I en période urémique (64).

Le contrôle de l'équilibre glycémique est souvent difficilement obtenu par des injections d'insuline multiples ou par pompe et l'optimisation du schéma thérapeutique se fait selon le profil glycémique (64).

Le choix de l'insuline doit se porter sur un analogue rapide à un voire trois repas. Les insulines lentes sont à éviter sauf en cas de déséquilibre (64). Le traitement par pompe à insuline externe est très intéressant chez certains patients permettant de moduler en temps réel le débit de base et de faire plus facilement des bolus d'insuline supplémentaires si nécessaire vu que leur alimentation est parfois irrégulière (64).

La dose totale d'insuline est réduite de 25 % pour une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 50 ml/min et de 50 % pour une valeur inférieure à 10 ml/min soit une dose moyenne de 0,4 à 0,5 U/kg/j (64).

Tableau IX : Les antidiabétiques oraux recommandés chez les patients au stade d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Classe thérapeutique	Antidiabétique oral	Maladie rénale diabétique, stade 3-5	Dialyse	Complication
Sulfonylurés de 2 ^e génération	Gliclazide Glimépiride	Faible dose	Contre indiqué	Hypoglycémie
	Glyburide	Contre-indiqué	Contre indiqué	Hypoglycémie
	Glypizide Gliquidone	Pas d'ajustement de dose CC < 30ml/mn : contre-indiqué	Contre-indiqué	
Méglinides	Répaglinide	Pas d'ajustement de dose	Pas d'ajustement de dose	
	Nateglinide	Faible dose : 60 mg	Contre-indiqué	Hypoglycémie
Sulfonylurés de 1 ^{re} génération	Glibenclamide Tolbutamide Tolazamide Acetohexamide	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Hypoglycémie
	Chlorpropamide	Clairance créat (CC) > 50 ml/mn : ↓ 50 % CC < 50ml/mn : contre-indiqué	Contre-indiqué	Hypoglycémie
Biguanide	Metformine	CC 30-60 ml/mn : < 1 g/j CC < 30 ml/mn : contre-indiqué	Contre-indiqué	Acidose lactique
Inhibiteur d'α glucosidase	Acarbose Miglitol	Pas d'ajustement de dose CC < 25 ml/mn : contre-indiqué	Contre-indiqué	Hépatotoxicité
Glitazones (retirés)	Pioglitazone Rosiglitazone	Pas d'ajustement de dose	Pas d'ajustement de dose	Rétention hydrosodée
Analogue du GLP1	Exénatide	Pas d'ajustement de dose Si CC > 30 ml/min	Pas d'ajustement de dose	
Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase intraveineuse	Sitagliptine	CC 30-50 ml/mn : ↓ 25 % CC < 30 ml/mn : ↓ 50 %	↓ 50 %	Hypoglycémie
Analogue de l'amyline	Pramlintide	Pas d'ajustement de dose	Pas de données si CC < 20 ml/mn	Pas

K. Shrishri, *et al.* Managing diabetes in hemodialysis patients: observations and recommendations.

Cleveland Clinic Foundation, 76 11 (2009), pp. 649-655.

1.3. Traitement des dyslipidémies

Pour les K/DOQI 2003, l'IRC est considérée comme un équivalent de maladie coronaire symptomatique, sur la base d'un risque estimé à 10 ans largement supérieur à 20% (aux USA).

D'après les recommandations, le traitement de première intention est un traitement hygiéno-diététique pour abaisser le cholestérol et/ou les triglycérides. Les mesures hygiéno diététiques incluent des modifications du régime alimentaire, une réduction du poids, une activité physique et l'abstinence d'alcool (24).

En 2008, dans une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés portant sur 6500 patients présentant une IRC (65), les statines réduisent globalement la mortalité cardio-vasculaire de 18% et les complications cardio-vasculaires non mortelles de 22%, sans modifier la mortalité totale et sans majorations des effets secondaires, en particulier sans anomalie de la fonction hépatique.

Pour les patients avec des TG à jeun > 200mg/dl, les recommandations préconisent un apport en acides gras ne dépassant pas 15% des apports journaliers recommandés. Si le régime diététique ne suffit pas à réduire suffisamment les TG, un traitement médicamenteux est associé aux mesures hygiéno-diététique. Les fibrates étant contre-indiqués chez les patients en IRC stade 4, l'acide nicotinique reste le seul médicament abaissant la triglycéridémie de 20 à 50%. Les statines ont un effet moindre sur l'abaissement des TG (24).

Les K/DOQI 2003 recommandent l'obtention d'un taux de LDL-cholestérol inférieur à 1g/dl par des modifications diététiques puis en cas d'échec après 3 mois un traitement par statine (24). Les statines constituent la classe thérapeutique de référence pour abaisser le LDL-cholestérol. Atorvastatine et fluvastatine sont utilisés de préférence car elles ne sont pas éliminées par voie rénale. Les autres statines peuvent également être utilisées (lova statine, pravastatine et simvastatine) avec une surveillance accrue en raison du risque de rhabdomyolyse (24).

Si le régime et l'utilisation des statines ne suffisent pas à faire baisser le LDL cholestérol, ou si l'hypercholestérolémie est associée à l'hypertriglycéridémie, on ajoute la cholestiramine (Questran®) qui abaisse le cholestérol LDL de 15 à 30% (24).

Tableau X. Recommandations thérapeutiques de la NKF-K/DOQI pour la dyslipidémie de l'insuffisant rénal stade V.

LDL (g/L)	TG (g/L)	Prise en charge
≥ 1,3	> 5	RHD et statine :
		si insuffisant, association à un chélateur des acides biliaires
1-1,3	> 5	RHD :
		si échec avec TG < 2 g/L et non HDL-cholestérol < 1,3 g/L : poursuite RHD et surveillance
		Si échec avec TG ≥ 2 g/L et non HDL-cholestérol ≥ 1,3 g/L : poursuite RHD et statine
> 1	≥ 5	RHD :
		Si échec : fibrate ou acide nicotinique
> 1	2-5	Si non HDL-cholestérol < 1,3 g/L : poursuite et surveillance
		Si non HDL-cholestérol ≥ 1,3 g/L : RHD et statine

RHD : règles hygiéno-diététiques adaptées à la dyslipidémie.

Tableau XI. Recommandations thérapeutiques de l’Afssaps pour la dyslipidémie de l’insuffisant rénal stade III.

LDL >1 g/L	HDL < 0,4 g/L	TG > 1,5 g/L	Prise en charge
Oui	Oui ou non	Oui ou non	Statine d’emblée
			Si échec à posologie maximale, association possible à l’ézétimibe ou à l’acide nicotinique
			Autres classes en deuxième intention si intolérance
Non	Oui ou non	Oui	Si TG <4 g/L : RHD
			Si échec ou si TG > 4 g/L : fibrate ^a ou acide nicotinique
Non	Oui	Oui ou non	RHD
			Si échec, acide nicotinique ou fibrate ^a

RHD : règles hygiéno-diététiques adaptées à la dyslipidémie.

A Contre-indiqué si DFG ≤ 30 ml/min.

1.4. Perte de poids

Si l’excès de risque rénal associé au surpoids et à l’obésité commence à être assez bien établi, en revanche la réversibilité du risque de progression de l’IRC sous l’influence de la réduction pondérale n’est pas formellement démontrée (66).

Chez les patients obèses ou en surpoids, la perte de poids peut constituer un adjuvant important au traitement antihypertenseur, pour restaurer la sensibilité à l’insuline et améliorer le profil lipidique (67). Ces améliorations tensionnelles et métaboliques sont susceptible de ralentir la progression de la MRC. La réduction pondérale étant associée à une baisse significative de la protéinurie au-delà de ce qui est attendu de l’amélioration tensionnelle et lipidique.

Selon les CARI (67), l'objectif initial de la perte pondérale chez les sujets obèses est une réduction de 10% du poids de base. Une réduction supplémentaire pourrait être tentée en fonction des résultats et de la tolérance (67).

2. Traitement des complications de l'IRC.

2.1. Traitement de l'anémie

Le traitement de l'anémie est relativement bien codifié et consiste en l'administration d'agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) et de fer sans omettre de corriger d'éventuels carences associés et des facteurs aggravants tels qu'un syndrome inflammatoire ou une hyperparathyroïdie sévère.

Préalablement à l'administration d'ASE, il convient de s'assurer de stock en fer suffisant.

Lors de l'instauration d'un traitement par ASE, la synthèse de l'hémoglobine va consommer une grande quantité de fer, et une supplémentation d'environ 1000 mg est nécessaire. Le plus souvent une administration par voie orale est suffisante, mais lors de carences sévères, le recours à la voie intraveineuse peut s'avérer nécessaire (Venofer®).

Le stock de fer est mesuré par le dosage de la ferritinémie (valeur normal : 60-300 µg/L). Pour une réponse optimale aux ASE, il est recommandé de maintenir la ferritinémie entre 100 et 500 µg/l (K/DOQI 2006) (29). La ferritinémie est stimulée par l'inflammation et son interprétation doit en tenir compte. Il existe une situation appelée « carence fonctionnelle en fer » avec une ferritinémie normale ou élevée, mais où le fer est indisponible pour l'érythropoïèse, et sa cause principale en est l'inflammation. La disponibilité du fer est évaluée par le dosage du coefficient de saturation de la transferrine ou par le pourcentage de globules rouges hypochrome. Les recommandations sont de maintenir un coefficient de saturation

de la transferrine supérieur à 20% et un pourcentage de globules rouges hypochromes inférieur à 10% (29).

D'après les recommandations européennes, l'autorisation de mise en marché (AMM) prévoit comme protocole d'administration du fer par voie intraveineuse 1 à 2 ampoules (100 à 200mg) par semaine pendant 4 à 12 semaines en phase d'induction ; puis une ampoule 1 à 2 fois par mois pour la phase d'entretien (20). L'objectif est de fournir une dose de fer IV suffisante qui permettra au patient de maintenir la cible d'hémoglobine à un niveau correct de 11 à 12 g/dl, et de fertilisation à un niveau stable (30).

Les ASE disponibles comprennent l'époétine α , β ou δ , la darbepoïétine α et le *continuous erythropoiesisreceptor activator* (CERA). Tous sont injectables, les voies intraveineuse et sous cutané étant comparables pour les deux derniers qui ont des demi-vies longues. L'époétine a une demi-vie plus courte et permet une épargne de dose de l'ordre de 30% (68). En phase de correction, l'AMM préconise trois injections hebdomadaire pour l'époétine, une injection toutes les une à deux semaines pour la darbepoétine, et une injection toute les deux semaines pour la CERA. En phase d'entretien, les injections peuvent être espacées à une ou deux semaines pour l'époétine, et à un mois pour la darbepoétine et la CERA.

La posologie des époétines sont d'environ 50 UI/Kg/semaine (69). La dose hebdomadaire totale recommandée est comprise entre 75 et 300 UI/Kg/ (69).

La posologie de la darbepoétiene α est de 0,45 μ g/Kg en une injection unique hebdomadaire (69).

Ces ASE sont indiqués dès lors que le taux d'hémoglobine est < 11g/dl chez un patient en IRC, le but étant d'atteindre la valeur cible d'Hb entre 11 et 12 g/dl dans un délai de deux à quatre mois. Il s'agit de la phase correctrice, ensuite le traitement d'entretien consiste à maintenir le taux d'Hb dans une fourchette de 10 à 12 g/dl sans dépasser 13 g/dl (70).

La surveillance du traitement par ASE inclut la surveillance de l'Hb. En effet le taux d'Hb doit être étroitement surveillé et ne doit pas augmenter de plus de 2g/dl afin d'éviter une aggravation de l'HTA. (30)

Si l'augmentation de l'Hb après le but de la thérapie par ASE ou après une augmentation de la dose est inférieure à 0,5% par semaine, la dose d'ASE peut être augmentée de 50% d'après l'AMM (69).

Si l'augmentation de l'Hb après le but de la thérapie par ASE ou après une augmentation de la dose dépasse 2g/dl par mois, il faut réduire la dose hebdomadaire d'ASE de 25 à 50% (69).

2.2. Correction du métabolisme phosphocalcique

Des mesures thérapeutiques appropriées, permettent de prévenir l'apparition ou l'augmentation des lésions osseuses, à condition d'être appliqué précocement, dès une clairance de la créatinine de 60 ml/min.

Le traitement vise deux cibles prioritaires : d'une part, le maintien de la calcémie à un niveau suffisamment élevé (calcémie entre 8,4 et 9,5 mg/dl) pour supprimer l'hyperproduction de parathormone, d'autre part le contrôle de la phosphorémie, qui doit être maintenue entre 3,5 et 5,5 mg/dl, de sorte que le produit phosphocalcique n'excède pas $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$), et que le taux de PTH intact soit maintenu inférieur à 300 pg/ml.

Le traitement est indiqué si la calcémie est inférieure à 8,4 mg/dl, et/ou la phosphorémie à 5,5 mg/dl et/ou la PTH est supérieure à 300pg/ml (71).

En cas d'hyperphosphorémie, il faut commencer par limiter l'apport alimentaire en phosphore. Lorsque cela ne suffit pas à normaliser la phosphatémie, on peut utiliser des chélateurs du phosphore dont on distingue essentiellement deux types, ceux à bas de calcium (acétate ou carbonate de calcium) et ceux sans calcium (sevelamer, carbonate de Lanthane, sels d'aluminium). Les sels d'aluminium

ne sont pas recommandés au long cours en raison du risque d'intoxication aluminique.

Les chélateurs à base de calcium sont à éviter en cas d'hypercalcémie, de PTH basse, de calcifications artérielles ou d'os adynamique (72). Ils sont en revanche à privilégier lorsqu'il existe une hypocalcémie.

Chez le patient en IRC, l'apport de calcium élément total (alimentaire et médicamenteux) ne doit pas dépasser 4620 mg/jour (69).

Lorsque la PTH est élevée il convient de rechercher et de corriger une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et/ou une carence en vitamine D native. Les suppléments calciques sont alors à utiliser avec prudence en raison du risque de calcifications coronaires et ne doivent être employés que pour corriger une hypocalcémie (73).

Si l'élévation de la PTH persiste, il faut alors prescrire de la vitamine D1 alpha hydroxylée (calcitriol ou alfacalcidol), en s'assurant que cela n'induit pas d'hypercalcémie ou d'hyperphosphatémie.

Ces différentes vitamines D réduisent la PTH sérique en augmentant la calcémie, en augmentant l'expression du récepteur du calcium à la surface des cellules parathyroïdiennes, et en limitant l'hyperplasie parathyroïdienne (74).

Le traitement par les formes actives de la vitamine D s'initie chez un patient insuffisant rénal chronique lorsque le taux sériques de PTH > 300 pg/ml (33 pmol/l) pour réduire le taux sérique de PTH entre 150 et 300 pg/ml, d'après les recommandations de la NKF-K/DOQI (25).

L'objectif de ce traitement est de maintenir le taux plasmatique de 25 OH vitamine D3 au dessus de 30 ng/ml, des concentrations inférieures stimulant la sécrétion de PTH (74).

Les deux formes actives de la vitamine D utilisés sont le calcitriol (Rocaltrol®) et l'alphacalcidol (Un alpha®) utilisées soit par voie orale (en capsule ou solution

buvable), soit par voie injectable, pour l'alfacalcidol, à la fin des séances d'hémodialyse.

Les recommandations K/DOQI préconisent une administration intraveineuse intermittente des formes actives de la vitamine D, qui est plus efficace, plutôt que l'administration quotidienne de ces molécules per os pour abaisser le taux sérique de PTH (71).

Pour réduire l'hyperparathyroïdie secondaire un autre traitement est l'utilisation d'un calcimimétique (cinacalcet[®], Mimpara[®]) dont l'indication est restreinte aux patients en IRCT (69). Cette molécule agit sur les récepteurs du calcium situés au niveau de la glande parathyroïdienne. Elle entraîne une diminution de la sécrétion de parathormone, sans augmenter la calcémie et la phosphorémie, et ainsi prévient l'ostéodystrophie rénale.

Les essais de phase III ont montré une atteinte de la cible de PTH < 300 pg/ml sous calcinet[®] chez 56% des patients après 26 semaines de traitement (74).

2.3. Traitement de l'acidose métabolique

Au stade de pré dialyse, le traitement repose sur l'administration de sels alcalins et sur un régime favorisant les protéines végétales. Le bicarbonate de sodium est efficace dans la correction de l'acidose, mais l'apport de sel associé doit être pris en compte en cas d'œdème ou d'HTA sévère car il y a un risque d'aggravation.

Le citrate est également proposé (KDOQI-CARI) sous réserve de ne pas utiliser concomitamment des sels d'aluminium dont il augmente la toxicité. Les sels de calcium utilisés comme chélateurs de phosphate, permettent la correction de l'acidose métabolique pour des doses de 3 à 6 g/j, mais leur utilisation à forte dose est restreinte en cas d'hypercalcémie (KDIGO 2009).

Une revue de Cochrane de 2009 pointe l'absence d'essai contrôlé démontrant le bénéfice de la correction de l'AM chez les patients en IRC (75). Cette lacune a été comblée par un essai récent chez 134 patients adultes avec une IRC stade 4, randomisés pour une supplémentation en bicarbonate (trois tablettes orales de 600 mg) ou son placebo pendant deux ans (76). La supplémentation en bicarbonate a ralenti la progression de la MRC et réduit très significativement l'incidence d'IRT (risque relatif 0,13 ; <0,001).

Cette étude bien réalisée, bien que la seule de son genre, milite très fortement pour la généralisation de la correction de l'acidose métabolique par une supplémentation orale en bicarbonate chez les patients en IRC.

Par consensus aux stades trois et quatre de l'insuffisance rénale, la plupart des sociétés savantes recommandent la correction l'acidose métabolique par l'administration de bicarbonate sodium ou citrate pour obtenir une bicarboténémie supérieure à 22 mmol/l (CARI, KDIGO, KDOQI).

2.4. Correction de l'hyperkaliémie

Le traitement de première intention est la réduction des apports alimentaires riche en potassium. Il s'agit notamment de limiter les légumes secs (lentilles, haricot en grains, pois chiche,..) ; les fruits secs (abricots, bananes, figues, raisons, dattes, ...), les fruits oléagineux (amandes, noix de coco, fraises, cacahuètes, olives, avocat,..), les fruits frais (bananes, fraises, fruits de la passion, kiwi, rhubarbe,...), le cacao, les chips, les sorbets, glaces, confitures, les soupes et les potages.

Pour éliminer le potassium, il faut éplucher, émincer et laisser tremper les légumes et pommes de terre dans l'eau. Il faut effectuer plusieurs rinçages et faire cuire dans l'eau.

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététique, il faut réduire la posologie voire arrêter les médicaments hyperkaliémiant, comme les IEC et les sartans.

Ensuite en cas d'échec de ces mesures, le traitement médicamenteux est le polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®) qui est un chélateur de potassium utilisé chez le patient présentant une hyperkaliémie. Il est administré dès lors que la kaliémie est supérieure à 5,2 mmol/l.

2.5. Correction de l'hyper uricémie :

Le régime constitue la première étape du traitement de l'hyper uricémie. La consommation d'abats doit être proscrite (ris de veau, foie, rognon, gibier...). Le régime alimentaire doit être réduit en protéines surtout s'il y a une surcharge pondérale. Un patient hémodialysé ne doit pas dépasser 1,2 g/kg/jour de protéines; un patient traité par dialyse péritonéale ne doit pas dépasser la dose quotidienne de 1,3 à 1,5 g/kg/jour de protéines.

Le traitement médicamenteux ne concerne que les hyper uricémies symptomatiques car ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Ces traitements agissent en réduisant la synthèse des acides nucléiques. L'allopurinol est le plus puissant de ces médicaments. Cependant, il peut être mis en défaut parce qu'il est mal toléré.

En effet 2 à 5 % des goutteux ont une intolérance cutanée à l'allopurinol, se signalant par une éruption prurigineuse érythémato-papuleuse ou eczémateuse qui survient habituellement quelques semaines après le début du traitement (103). Ces éruptions imposent habituellement l'arrêt définitif du médicament car une réintroduction expose à la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité (DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Chez le patient dialysé, la prescription d'allopurinol est généralement inutile du fait de l'épuration d'acide urique par la dialyse.

Dans les cas où ce traitement apparaît nécessaire, l'allopurinol pourra être donné à la fin de la séance de dialyse sans dépasser la dose de 200 mg /séance (69).

Les nouvelles recommandations soutiennent l'effet néphroprotecteur de la correction de l'hyperuricémie. De ce fait, l'interdiction de la réintroduction de l'allopurinol après une réaction cutanée et le risque plus élevé de DRESS chez l'insuffisant rénal nous imposent de rechercher de nouvelles thérapeutiques alternatives pour corriger l'hyperuricémie chez l'insuffisant rénal.

Le Fébuxostat commercialisé sous le nom commercial d'Adenuric® en Europe depuis Février 2008 et sous Uloric® aux Etats-Unis depuis Novembre 2008, est un inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase (77). Il a démontré sa supériorité pour diminuer et maintenir le taux sanguin d'acide urique sous la valeur cible de 60 mg/l vis-à-vis des doses conventionnelles d'allopurinol, avec un taux de réponse plus important chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (77). Il peut être une nouvelle alternative thérapeutique de l'hyper uricémie et la goutte surtout chez les patients insuffisants rénaux ou avec néphropathie préexistante.

2.6. Intervention diététique :

Outre le régime restreint en sodium modéré entre 6 et 8g/24h nécessaire et systématique pour potentialiser l'effet antihypertenseur et antiprotéinurique des BSRA, une restriction de l'apport protidique alimentaire a été proposé.

La principale étude réalisée dans ce domaine (MDRD) n'a pas démontré de bénéfice de la restriction protidique alimentaire (78). Une analyse post-hoc de MDRD tenant compte du niveau de restriction protidique réellement atteint pendant l'étude, suggère un effet néphroprotecteur avec une diminution de la vitesse de progression de 1,15 ml/an pour chaque diminution de 0,2/Kg/j d'apport protidique

(79). Sur la base de cette analyse, le délai jusqu'à l'insuffisance rénale terminale serait prolongé de 40% environ. Mais comme ces régimes abaissent aussi la concentration plasmatique d'urée et de créatinine plasmatique (par diminution de la masse musculaire), il est difficile de faire la part d'un effet néphroprotecteur proprement dit et d'une amélioration du syndrome urémique.

Néanmoins les recommandations K/DOQI (80) et des CARI 2006 (81) sont de restreindre l'apport protéidique alimentaire à 0,75 g/Kg/jour. Les recommandations de l'HAS 2004 proposent un apport de 0,8-1g/Kg par jour, c'est-à-dire les valeurs recommandées par l'OMS (82).

En pratique lorsque de tels régimes restreints en protéides sont appliqués, ils doivent l'être en complément d'un traitement optimisé du blocage du SRA et non pas à sa place. En effet l'amplitude attendue de l'effet de la restriction protéidique sur la progression ne serait que de 10% à 20% de l'effet apporté par le traitement IEC (83).

Les régimes limités en protéides doivent être réalisés sous surveillance diététique stricte, de façon à éviter la dénutrition.

La réduction de l'apport protéidique doit être compensée par un apport énergétique suffisant de 30 à 35 kcal/jour (sauf obésité associée) (79) en substituant en partie les protéines végétales aux protéines animales, de façon à réduire en même temps les apports en lipides et en acides gras saturés.

Au stade de l'insuffisance rénale sévère, la restriction protéidique alimentaire atténue le syndrome urémique et, en particulier, limite l'acidose métabolique, provenant du catabolisme des protéines soufrées animales, et également l'hyperphosphatémie dont les principales sources alimentaires sont constamment associées aux protéines et enfin probablement la concentration d'urée elle-même.

Malgré ses bénéfices symptomatiques, les régimes ne doivent pas faire reculer l'indication de l'épuration extra rénale (ANAES 2002). Le risque de dénutrition sévère

est ici important, d'autant qu'un grand nombre de patients limitent spontanément leurs apports protidiques alimentaires (84). Les apports protidiques doivent être augmentés (84).

Résumé du chapitre :

Tableau XII : Traitement conservateur de l'insuffisance rénale chronique.

Mesures thérapeutiques	Objectif
Traitement anti-HTA	PA < 130/80 mmHg
Traitement antiprotéinurique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans)	Protéinurie < 0,5 g/j
Régime hypoprotidique	Apport protidique : 0,8 g/kg par jour
Normalisation de la glycémie chez le malade diabétique	Hémoglobine glyquée (HbA1c) < 7 %
Éviction des substances et médicaments néphrotoxiques (produits de contraste iodés, AINS, aminosides, sels de platine, amphotéricine B, etc....)	Éviter une aggravation irréversible de la fonction rénale
Arrêt du tabac ^a	Sevrage complet et définitif
Correction de l'anémie par l'EPO-r-hu ^a	Hb > 12 g/100 ml
Diminution du LDL cholestérol par les statines ^a	LDL cholestérol < 1 g/L

^a Traitements proposés bien que l'efficacité n'ait pas été démontrée dans des essais thérapeutiques.

II. Prise en charge médicamenteuse du patient en IRC

La plupart des médicaments sont éliminés de l'organisme par voie rénale. Ils peuvent être éliminés sous forme inchangée, sous formes de métabolites actifs ou de métabolites inactifs. Seuls les médicaments éliminés sous formes inactives (forme inchangée ou métabolites actifs) par le rein vont poser un problème de prescription chez le patient en IRC (85).

Le résultat de la diminution de la clairance de la créatinine est une prolongation de la demi-vie de beaucoup de médicaments et la possibilité de leur accumulation dans le sang jusqu'à des concentrations toxiques, si la posologie n'est pas adaptée (diminution des doses et espacement des prises). Les problèmes de sécurité augmentent lorsque le malade en IRC doit être traité par un médicament présentant une marge thérapeutique étroite et qui est en grande quantité éliminé par les reins.

En cas d'IRC, on effectue une adaptation posologique des médicaments éliminés par voie rénale pour éviter des surdosages.

Les médicaments à élimination hépatique ou rénale prépondérante ne nécessitent pas, au cours de l'IRC, une adaptation de posologies. Il ne s'agit pas d'une règle absolue car les métabolites de certains de ces médicaments sont hydrosolubles et donc éliminés par le rein. Dans ce cas l'élimination peut être dangereuse s'il s'agit de métabolites actifs (85).

1. Les médicaments contre-indiqués

Certains médicaments sont contre-indiqués dans l'IRC en particulier en phase terminale. On distingue trois cas de figure :

Ø Les médicaments contre-indiqués à cause de leur toxicité rénale

∅ Les médicaments contre-indiqués car sont éliminés sous forme active par voie rénale et provoquent une accumulation potentiellement dangereuse au niveau du rein

∅ Les médicaments contre-indiqués par inexistance d'essais thérapeutiques chez le patient IRC.

1.1. Les médicaments contre-indiqués à cause d'une toxicité rénale

Chez le patient en IRC en particulier en phase terminale, l'utilisation de certains médicaments est contre-indiquée du fait de leur toxicité. Cela concerne les classes thérapeutiques et/ou spécialité suivantes (69) :

- Tous les produits de contraste iodés (ex : Iopamiron®)
- Les diurétiques thiazidiques seuls (ex : Esidrex®) ou associés à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (Co-Aprovel®), ou en association avec un β -bloqueur (Bisoprolol®), ou en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Co-rénitec®).
- Les médicaments à base de lithium (Teralithe®)
- Un anti-paludéen contenant la pyréthamine et le sulfadoxine (ex: Fansidar®)
- Un anticancéreux de la famille des antimétabolites à base de méthotrexate (ex : Ledertrexate®).

1.2. Les médicaments contre-indiqués à cause de l'élimination sous forme active par voie rénale

Ces médicaments peuvent provoquer des surdosages. Cela concerne les médicaments et/ou spécialités suivantes (69) :

∅ Certaines classes d'anti-infectueux :

- Toutes les cyclines (ex : Tétralyal®)
- Les sulfamides (ex: Bactrim®)

- Certains antibiotiques urinaires contenant la fosfomycine-trométamol (ex: Monuril®), la nitrofurantoïne (ex : Furadantine®), ou le sulfaméthizol (ex : Rufol ®).
- Certains antituberculeux contenant la rifabutine (ex : Mycobutin®)
- Un antiparasitaire utilisé dans le traitement de la leishmaniose contenant l'antimoniote de méglumine (ex : Glucantime®).
- Un antifongique contenant la terbinafine (ex : Lamisil®).

Ø Les anticoagulants :

- Tous les antivitamines K, c'est-à-dire la warfarine (ex : Coumadine®), l'acénocoumarol (ex : Sintrom®) et la fluindione (Previscan®)
- Tous les anticoagulants appartenant à la famille des hirudines (ex: Angiox®)
- Les inhibiteurs du facteur Xa (Arixtra®)

Ø Les antidiabétiques oraux :

- Tous les biguanides (ex : Glucophage®) ainsi que les médicaments contenant de la metformine (ex : Glucovance®).
- Tous les sulfamides hypoglycémiantes (ex : Amarel®, Diamicron®).

Ø Les antihypertenseurs :

- Tous les diurétiques hyperkaliémiantes. Ainsi on a comme molécules, la spironolactone (ex : Aldactone®), l'éplérone (ex : Inspra®), l'amiloride (Modurétic®), ou le canréonate de potassium (Soludactone®).
- Tous les antihypertenseurs centraux (ex : Hypérium®)
- Un inhibiteur calcique contenant la lécardipine (ex : Lercan®)

Ø Les autres médicaments :

- une statine, la rosuvastatine (ex: Crestor®)
- le potassium (ex: Diffu K®)
- le phosphore (ex : Phosphoneuros®)
- le magnésium (ex : Uvimag®, Mag 2®)

- le piracetam (ex : Nootropyl®)
- certains antipsychotiques utilisés contenant le zuelipenthoxol (ex : clopixol®), et la carpipramine (ex : prazinil®)
- l'acamprosate (ex : Aotal®) utilisé pour la désintoxication alcoolique
- les solutés de remplissage vasculaire (ex : Voluven®)
- un antifibrinolytique, l'acide tranexamique (ex : Exacyl®)
- la midodrine (Gutron®) correcteur de l'hypotension
- certains antihistaminiques H1 contenant la cétirizine (ex : Zyrtec®), ou la lévicétirizine (ex : Xyzall®)
- certains antigoutteux contenant la colchicine (ex : Colchicine®) et le probénécide (ex : Bénémide®)
- un biphosphonate utilisé dans la maladie de Paget, l'acide tiludronique (ex : Skelid®)
- tous les modificateurs du pH urinaires (ex : Alcaphor®)
- Le médicament de la vessie instable contenant le trospium (ex : Ceris®)
- Un antiglocomateux contenant l'acétazolamide (Diamox®)
- Deux antimétabolites contenant le raltitrexed (ex : Tomudex®) et la capécitabine (Xeloda®).

1.3. Les médicaments contre-indiqués par absence d'essai thérapeutique

Pour de nombreux médicaments, aucun essai thérapeutique n'a été réalisé chez les patients en IRC, conduisant à une contre-indication par principe de précaution dans ce contexte pathologique.

Cela concerne les spécialités suivantes (69) :

- toutes les héparines de bas poids moléculaire (ex : Lovenox®)
- un thrombolytique contenant la rétéplase (ex : Rapilysine®)

- certains antiviraux contenant soit le ténofovir seul (ex : Viread®) ou en association avec l'emtricitabine (ex : Travuda®), le cidofovir (ex : Vistide®) et la ribavirine (ex : Rebetol®)
- un antiarythmique contenant la méxilétine (ex : Méxilitil®)
- l'association amlodipine et valsartan (Exforge®) utilisé pour traiter l'hypertension
- un inhibiteur calcique contenant la manidipine (ex : Ipersten®).
- le psoralène utilisé dans la photochimiothérapie (ex : Méladinine®)
- tous les androgènes (ex : Paneston®)
- les modulateurs de l'activation des récepteurs oestrogéniques à base de raloxifène (ex : Evista®)
- les biphosphonates contenant de l'acide alendronique (ex : Fosomax®), l'acide risédronique (ex : Actonel®), l'acide étidronique (ex : Didronel®)
- l'analogue de PTH contenant le tériparatide (ex : Forstéo®)
- tous les médicaments de l'impuissance (ex : Viagra® et Cialis®)
- certains immunosuppresseurs contenant l'anakinra (ex : Kineret®) et le léflunomide (ex : Arava®).
- l'interféron alpha2a (ex : Roferon-A®) et l'interphéron alpha 2b (ex : IntronA®)
- tous les inhibiteurs des alpha glucosidase (ex : Glucor®)
- tous les fibrates utilisés comme agents hypolipémiant (ex : Lipanthyl®)
- tous les antimigraineux de la famille des triptans (ex : Zomig®), ainsi que l'ergotamine, le méthylsergide et l'indoramine (ex : Vidora)
- le ropinirol, un antiparkinsonien (ex : Requip®)
- la galantamine, un anticholinestérasique utilisé dans la maladie d'Alzheimer (Reminyl®)

- certains glaucomeux contenant la dorzolamide (ex : Trusopt®) ou la brinzolamide (ex : Azopt®)
- un antipaludien contenant l'atovaquone et le proguanil (ex : Malarone®)
- certains anxiolytiques contenant la buspirone (ex : Buspar®) ou l'etifoxime (Stresam®)
- le sitalopram, un antidépresseur sérotoninergique (ex : Seropram®)
- tous les biphosphonates (ex : Fosomax®)
- tous les agents alkylants (ex : Hoxolane®)
- tous les anticancéreux de la famille des agents intercalants (ex : Etyol®)
- une exception : les antiacides à base d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium ou de magnésium (ex : Phosphalugel®) sont contre-indiqués à cause d'un risque d'encéphalopathie par accumulation de l'aluminium.

La particularité des médicaments contre-indiqués par défaut d'essai thérapeutique chez le patient en IRC est qu'ils sont tout de même prescrits suite à la publication d'étude ou de recommandation, n'entraînant pas une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Les prescriptions ont alors pour base l'expérience professionnelle des néphrologues ou se reposent sur le résultat d'études menées qui autorisent l'utilisation de ces médicaments pour cette population.

1.4. Dans notre étude

Les non-conformités sont présentes, puisque seuls 76,5% des patients étudiés ont un traitement concordant avec les monographies du dictionnaire Vidal®. Les antihypertenseurs centraux constituent 20 % des médicaments contre-indiqués en raison de la prescription de l'Hyperium®. On peut s'interroger sur la pertinence de cette contre-indication chez des patients anuriques, la fonction rénale ne pouvant

être altérée davantage ; il s'agit néanmoins de les éviter chez les dialysés non anuriques afin de préserver leur diurèse.

2. Interactions médicamenteuses

Le nombre d'interactions est corrélé au nombre de traitements (86), donnée confirmée dans notre population. Néanmoins, le ratio d'interactions par médicament est plus élevé en centre lourd, ce qui pourrait être expliqué par la fréquence des pathologies associées, nécessitant un traitement plus complexe.

Les associations contre-indiquées, donc les plus dangereuses, sont absentes. On retrouve par ordre décroissant de fréquence les précautions d'emploi, les interactions à prendre en compte et les associations déconseillées (Tableau 5). Leur distribution est donc inverse à leur gravité. Une étude allemande (86) décrit un profil similaire sur une population d'hospitalisés, avec seulement 1,4 % de patients exposés à une interaction potentiellement létale, contre 69,6 % présentant une interaction « cliniquement pertinente ». Néanmoins, on ne tient pas compte des interactions « de groupe », qui peuvent découler de l'association d'une spécialité à deux autres, qui ne sont pas documentées. Il faut aussi considérer que certaines associations, présentant un risque mineur, sont rendues nécessaires dans cette population où l'objectif thérapeutique est souvent difficile à atteindre.

Un aspect peu étudié et difficile à contrôler est l'interaction des médicaments avec la membrane de dialyse (87) et (88) chez le patient dialysé, qui peut être à l'origine d'effets indésirables parfois graves. Ainsi, on se souvient des chocs anaphylactiques secondaires à l'utilisation simultanée d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de membranes polyacrylonitriles (87), décrits au début des années 1990 (88).

Enfin, il faut rester vigilant face au risque d'apparition d'interactions liées à l'automédication ou à l'utilisation de médicaments prescrits par d'autres médecins,

consultés en dehors de la structure de dialyse (47). Il est de ce fait primordial d'instaurer une communication entre le patient et l'équipe soignante, afin de déceler des comportements à risque.

3. Les adaptations posologiques chez l'insuffisant rénal chronique

En cas d'IRC, on effectue une adaptation posologique des médicaments éliminés par voie rénale pour éviter des surdosages.

Les médicaments à élimination hépatique ou rénale prépondérante ne nécessitent pas, au cours de l'IRC, une adaptation de posologies. Il ne s'agit pas d'une règle absolue car les métabolites de certains de ces médicaments sont hydrosolubles et donc éliminés par le rein. Dans ce cas l'élimination peut être dangereuse s'il s'agit de métabolites actifs (85).

Dans la population étudiée 20% des spécialités sont administrées à des doses non adaptées dans le sens du surdosage.

Ainsi la dose doit être adaptée en tenant compte :

- du degré de l'insuffisance rénale,
- de la cinétique et de la toxicité de chaque médicament.
- En pratique trois méthodes peuvent être appliquées pour adopter la posologie (85):
 - Soit une réduction des doses en gardant l'intervalle habituel entre les prises ou les injections : c'est la méthode de la dose, méthode s'appliquant aux médicaments à demi-vie courte.
 - Soit augmenter l'intervalle de temps qui sépare l'administration du médicament sans changer les doses en fonction de l'allongement de la demi-vie, c'est la méthode de l'intervalle.
 - Soit modifier à la fois l'intervalle d'administration et la dose : méthode mixte.

Toute modification de posologie établie doit être la conséquence d'un raisonnement basée sur les règles de la pharmacocinétique (89). Si chez un sujet donné, les dosages montrent des concentrations élevées, il faudra envisager une diminution de la posologie (90).

En pratique, si l'insuffisance rénale chronique entraîne une réduction de 50% de la fonction rénale, il faut soit réduire les doses de 50% soit doubler les intervalles de prise.

Quelques médicaments sont connus comme nécessitant l'adaptation posologique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère (voir tableau).

Les études pharmacocinétiques des médicaments chez l'hémodialysé restent trop rares car complexes (46, 47).

Un élément important à prendre en considération est le moment d'administration du médicament par rapport à la prochaine séance de dialyse. Il existe ainsi des variations selon le jour de la dialyse, selon le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la dialyse, selon la durée de la dialyse, et selon les propriétés intrinsèques à la membrane de dialyse telle sa surface et sa porosité (91).

De ce fait, les néphrologues manquent de références et doivent se fonder sur leur propre expérience pour établir leurs prescriptions, d'où un abord empirique de la prise en charge du patient (47). Cependant, l'hémodialyse a l'avantage d'offrir un suivi régulier puisque les patients sont présents en centre trois fois par semaine, ce qui permet l'adaptation du traitement selon son efficacité et sa tolérance (92, 93).

4. Compliance au traitement

Un des risques de la polymédication est la non-compliance, qui n'a pas été étudiée dans notre analyse. Le nombre de prises médicamenteuses orales est inversement corrélé à la compliance (43, 93-98). Or, notre population ingère chaque

jour environ 7 comprimés. La modification fréquente du traitement selon les besoins peut aussi induire une baisse d'assiduité_(46). De plus, la compliance diminue dans les affections chroniques, comme l'insuffisance rénale, du fait de la durée d'évolution et de l'absence de symptômes (93, 94).

Enfin, notre population est relativement âgée (54,3 ans en moyenne). Dans la littérature, la compliance est généralement estimée à 50 % dans cette classe d'âge (93, 96-99).

La compliance pourrait être améliorée par l'utilisation de spécialités injectables administrés au moment de la dialyse, mais les principes actifs nécessaires ne sont pas toujours disponibles sous forme parentérale ou n'ont pas des caractéristiques pharmacocinétiques compatibles avec une administration trihebdomadaire (97).

La polymédication expose aussi aux effets indésirables dont le risque s'accroît à chaque prescription supplémentaire. Une étude effectuée en médecine ambulatoire (100) a permis d'identifier des facteurs de risque associés aux effets indésirables médicamenteux résumés dans le tableau XIII. À l'évidence la plupart de ces facteurs sont présents chez les dialysés ce qui nécessite une surveillance rapprochée et la collaboration des pharmaciens.

Tableau XIII. Facteurs de risque d'un effet indésirable médicamenteux (100)

Plus de trois pathologies associées
Traitement modifié plus de trois fois dans les 12 derniers mois
Plus de cinq traitements différents
Plus de 12 comprimés par jour
Antécédents de non-compliance
Traitement nécessitant une surveillance particulière

Kaplan et al ont étudié l'impact de l'intervention d'un pharmacien dans une unité d'hémodialyse (47). Il a émis des recommandations sur les posologies, l'ajout ou la suppression d'un médicament, le remplacement d'un médicament par un autre, ou la modification de la forme pharmaceutique. Ces propositions, jugées utiles par les médecins, ont été acceptées dans 76 % des cas. De plus, la participation du pharmacien a permis de limiter les coûts et d'apporter une meilleure compréhension du traitement par les patients, améliorant de ce fait la compliance. Grabe et al arrivent à des conclusions similaires (45) : le pharmacien peut suivre les effets thérapeutiques et indésirables, mais aussi informer et conseiller le patient. Enfin Tang et al. (92) estiment que l'intervention du pharmacien améliore la compréhension du traitement et la qualité des soins dans 80,9 % des cas.

5. Les médicaments utilisés de la même façon que chez le sujet sain

Ces médicaments utilisés de la même façon que chez le sujet sain sont les médicaments qui n'ont aucune élimination rénale sous forme active au niveau des reins (85).

On peut citer :

- les macrolides, puisque leur destruction et élimination sont assurées par le foie.
- Le paracétamol dont la posologie n'est pas corrélée à la fonction rénale (catabolisme essentiellement hépatique). En effet moins de 5% du paracétamol est éliminé sous forme inchangée. Cependant en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

6. Surveillance du traitement

L'efficacité du traitement constitue l'objectif principal. Il faut cependant :

- Assurer la surveillance de la fonction rénale (urée sanguine, créatininémie) de manière périodique pour appréhender les signes de néphrotoxicité.
- -Détecter les complications extra rénales par l'interrogatoire, l'examen clinique et parfois les examens complémentaires qui permettent de détecter les signes précurseurs d'une toxicité.

Le dosage de concentration plasmatique du médicament peut être requis dans le cas du traitement prolongé des affections graves et rebelles des sujets dont la fonction rénale est très altérée. Il constitue cependant une méthode d'exception (101).

III .Particularités pédiatriques de la relation rein-médicaments (102)

L'interaction entre rein et médicaments peut être envisagée à plusieurs niveaux : l'élimination rénale, l'influence de la fonction rénale, la néphrotoxicité des médicaments et leur épuration en cas de surdosage. Chez l'enfant, les informations sont souvent extrapolées des observations faites chez l'adulte. Il importe donc de préciser les particularités pédiatriques de l'interface rein-médicaments, qui subissent des variations considérables entre la période foétale et l'adolescence.

- Règles de prescriptions

En général, la prescription d'un médicament est un moment important nécessitant : une anamnèse détaillée des antécédents ; une évaluation exacte des situations à risque précitées ; une évaluation rapide de la fonction rénale ; le maintien d'une hémodynamique adéquate ; une posologie adaptée ; si possible, le monitoring des taux sériques des agents néphrotoxiques ; et d'éviter l'administration conjointe de deux agents néphrotoxiques .

En cas d'insuffisance rénale (IR), l'adaptation de la posologie des médicaments en fonction du degré d'IR ne devient nécessaire que lorsque la filtration glomérulaire (FG) est inférieure à 40-50 ml/min pour 1,73 m² (voir encadré en annexe). Elle peut être réalisée en augmentant l'intervalle entre deux doses ou en diminuant la dose lors de chaque prise.

L'augmentation d'intervalle entre deux doses concerne surtout les médicaments dont la demi-vie est longue alors que la diminution de posologie de chaque dose s'applique plutôt aux produits à marge thérapeutique étroite ou pour lesquels la concentration plasmatique doit être stable (antibiotiques, antiarythmiques) ; en pratique, il est souvent nécessaire d'ajuster les deux paramètres.

- Particularité du nouveau-né

Chez le nouveau-né, la filtration glomérulaire (FG) est maintenue dans un équilibre fragile entre forces vasodilatatrices (prostaglandines) et forces vasoconstrictrices (angiotensine II [AT₂]). Ce mécanisme d'autorégulation intrarénale permet de maintenir un débit de filtration glomérulaire certes faible mais adapté aux besoins. Ce mécanisme implique que lors d'une situation hémodynamique instable (hypotension, déplétion volumique ou sodée) où l'axe rénine-angiotensine-aldostérone est stimulé, la vasoconstriction ainsi induite soit immédiatement contrebalancée par une vasodilatation liée à une augmentation de l'activité rénale de la cyclo-oxygénase.

Comparée à l'adulte, la résorption des médicaments chez le nouveau-né et le nourrisson est en général diminuée par voie orale, peu modifiée par voie rectale, réduite et aléatoire par voie intramusculaire et augmentée par voie cutanée. Le volume de distribution (rapporté au poids) de certains médicaments est plus grand chez le nouveau-né et le nourrisson expliquant des doses unitaires (rapportées au poids) souvent plus élevées que chez l'adulte.

RECOMMANDATIONS SUR L'EDUCATION THERAPEUTIQUE

L'éducation thérapeutique du patient, conformément à la définition de l'OMS, permet « d'aider les patients à acquérir ou à maintenir des compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique »

Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie .. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. Elle doit être permanente, présente tout au long de la chaîne de soins, intégrée à une stratégie globale de prise en charge, régulièrement évaluée et réajustée.

I. Chez les patients atteints d'une MRC

L'éducation thérapeutique des patients atteints d'une MRC se fixe comme objectifs opérationnels de :

- Sensibiliser le patient aux conséquences de la MRC et de la maladie causale,
- Délivrer une information spécifique sur les facteurs de progression de l'IRC et les techniques de suppléance rénale,
- Protéger le capital veineux du patient contre les ponctions injustifiées,

- Encourager la compliance aux soins et apprendre au patient l'auto soin de sa maladie (diabète & HTA) quand c'est nécessaire,
- Faire le conseil diététique pour une alimentation saine et adaptée à la maladie,
- Réajuster le mode de vie et changer les comportements à risque,
- Favoriser une activité physique quotidienne adaptée à chaque patient,
- Lutter contre le surpoids, le tabagisme et l'excès de consommation d'alcool.

II. Chez les patients atteints d'une IRCT

Lors du suivi du patient atteint d'une MRC et particulièrement au stade 4 ou lors du diagnostic de l'IRCT, le patient doit pouvoir bénéficier de manière précoce d'une information claire, formalisée et structurée afin de lui permettre de choisir dans de bonnes conditions la modalité de suppléance rénale qui répond à ses besoins personnels (transplantation rénale, hémodialyse, dialyse péritonéale). Il est recommandé d'utiliser des supports formels, élaborés, et validés par des instances scientifiques indépendantes (sociétés savantes).

L'éducation thérapeutique des patients atteints d'une IRCT se fixe comme objectifs opérationnels de :

- Faire le conseil diététique pour une alimentation adaptée au statut terminal de l'IRC et à la technique de suppléance rénale utilisée,
- Former le patient pour acquérir une autonomie dans la conduite de son traitement et le dépistage des complications, dans le cas de dialyse péritonéale,
- Former le patient aux règles d'hygiène en vue d'éviter la contamination de son abord vasculaire ou de son cathéter de dialyse péritonéale,

- Protéger le capital veineux du patient contre les ponctions injustifiées,
- Réajuster le mode de vie et changer les comportements à risque,
- Favoriser une activité physique quotidienne adaptée à chaque patient,
- Lutter contre le surpoids, le tabagisme et l'excès de consommation d'alcool.

CONCLUSION

Compte tenu de l'augmentation régulière de l'incidence et de la prévalence de l'IRC en particulier de l'IRCT traitée par dialyse et transplantation rénale dans notre pays, l'IRC est devenue un problème de santé publique.

L'étude des prescriptions médicamenteuses de patients dialysés confirme que les patients en IRC en particulier dans sa phase terminale sont des patients polymédiqués, d'où un risque de baisse de l'observance et un risque accru d'interactions médicamenteuses.

Choisir le meilleur médicament, le plus efficace et le moins toxique, adapter la posologie en fonction de l'insuffisance rénale, apprécier l'efficacité du traitement, surveiller son retentissement éventuel sur l'insuffisance rénale, détecter les signes précurseurs d'une complication extra- rénale, connaître la « hiérarchie » dans les risques courus pour éviter un traitement insuffisant ou inefficace, telles sont les règles pratiques de la prescription médicamenteuse chez l'insuffisant rénal (101,103).

RESUME

Introduction : Les patients en insuffisance rénale chronique sont souvent polymorbides et prennent de nombreux médicaments. Parmi les nombreuses comorbidités associées à l'IRC, les plus fréquemment rencontrées sont l'hypertension artérielle, le diabète, et les dyslipidémies.

L'IRC provoque également de nombreuses complications au niveau de l'organisme telles l'anémie, l'ostéodystrophie rénale, l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique. Tous ces troubles vont être à corriger à l'aide de nombreux médicaments qui, associés, peuvent entraîner des interactions médicamenteuses.

Matériel et méthodes : Notre étude rétrospective, qui a concerné les hospitalisés dans le service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation rénale, durant l'année 2010 a pour objectif d'une part, l'évaluation de la proportion et de la nature des prescriptions médicamenteuses non-conformes au résumé des caractéristiques du produit dans un échantillon de patients en insuffisance rénale chronique et d'autre part de proposer un guide d'adaptation de la prescription des médicaments chez l'insuffisant rénal chronique dans le service de néphrologie tenant compte des recommandations internationales.

Résultats et discussion: L'IRC dans notre série de 139 patients représente 24,13% de l'ensemble des hospitalisations avec un âge moyen de $54,27 \pm 16,47$ ans.

Le nombre moyen de médicaments pris par patient dans notre étude s'élève à $5,1 \pm 4$ médicaments. Le traitement de l'anémie concerne 50% des patients, le traitement des troubles phosphocalciques (calcium et vitamine D) a concerné 69,6% des patients, et le traitement antihypertenseur concerne 70,5% des patients. Les statines sont prescrites chez 13,7% des patients, les salicylés chez 18,7%, l'insuline

chez 23,2% des patients, les hypo uricémiants chez 26,1% des patients enfin les antibiotiques sont prescrits chez 41% des patients.

Dans 80,4% des cas, ces médicaments sont pris par voie orale : on compte $6,53 \pm 6$ unités galéniques par jour et par patient avec un maximum de 19 unités par jour.

En se rapportant au Vidal®, 23,5% des patients ont au moins une prescription non-conforme, avec 47,8% des prescriptions qui présentent au moins une interaction médicamenteuse. Les contre-indications concernent 10% des patients

Parmi les interactions médicamenteuses on note l'absence d'associations médicamenteuses contre-indiquées. En revanche, 8% des patients ont au moins une association déconseillée.

Les résultats de notre étude rejoignent les données de la littérature.

Conclusion : Notre étude a permis de relever les insuffisances de l'adaptation des prescriptions médicamenteuses chez l'insuffisant rénal chronique en milieu néphrologique dans une démarche d'audit interne. Le guide de prescription annexé à ce travail et présenté sous forme d'un CD s'intègre également dans cette démarche qualité.

ABSTRACT:

Introduction: Patients with chronic renal insufficiency often suffer from many diseases and take many medications. Among the many co morbidities associated with chronic renal failure (CRF), the most frequently encountered are the hypertension, diabetes, and dyslipidemia.

CRF also causes many complications such as anemia, renal osteodystrophy, hyperkalemia, metabolic acidosis. All these problems will be corrected with many drugs which, when combined, lead to drug interactions.

Materials and methods: Our retrospective study, which concerned the hospitalized patients in the Nephrology department, in the year 2010 aims to assess the proportion and nature of drug non-conform prescriptions with the summary of product characteristics in a sample of chronic renal failure patients. It aims also to propose an adaptation guide to drug prescription in chronic renal failure at the Nephrology department taking into account the international recommendations.

Results and discussion: CRF in our series of 139 patients represents 24.13% of all hospital admissions with an average age of 54.27 ± 16.47 years. The average number of medications per patient in our study was 5.1 ± 4 drugs. The treatment of anemia was used in 50% of patients, treatment of phospho-calcium disorders (calcium and vitamin D) in 69.6% of patients, and antihypertensive treatment in 70.5% of patients. Statins were prescribed in 13.7% of patients, salicylates in 18.7%, and insulin in 23.2% of patients. Finally, antibiotics are prescribed in 41% of patients.

In 80.4% of cases, these drugs are taken orally: there are 6.53 ± 6 dosage units per day per patient with a maximum of 19 units per day.

According to the Vidal [®], 23.5% of patients have at least one non-coform prescription, and 47.8% of prescriptions showed at least one drug interaction. The contra-indications concerned 10 % of patients.

The results of our study are comparable to the literature data.

Conclusion: Our study has identified deficiencies in the adaptation of drug prescriptions in chronic renal failure patients in nephrology in a process of internal audit. A guide of prescribing, attached to this work, was also integrated in this quality approach.

ملخص

مقدمة: تشمل الأمراض المصاحبة للقصور الكلوي المزمن، في معظم الأحيان، ارتفاع ضغط الدم والسكري... تستدعي أخذ العديد من الأدوية.

يتسبب القصور الكلوي المزمن أيضا في الكثير من التعقيدات في الجسم مثل فقر الدم، الضمور العظمي الكلوي، فرط بوتاسيوم الدم... واستعمال الادوية اللازمة مجتمعة قد يؤدي الى تفاعلات بين العقاقير.

المواد والأساليب: دراسة استرجاعية، في مصلحة أمراض الكلى، خلال عام 2010، هدفها: من جهة، تقييم نسبة وطبيعة وصفات الدواء غير الموافقة لمخصص خصائص المنتج في عينة من مرضى القصور الكلوي المزمن، وكذلك اقتراح دليل توصيف للأدوية لدى مرضى القصور الكلوي المزمن في قسم امراض الكلى مع مراعاة التوصيات الدولية.

النتائج والمناقشة: القصور الكلوي المزمن في دراستنا المتكونة من 139 مريض، يمثل 24.13% من جميع حالات دخول المستشفى مع متوسط أعمار هو 54.27 ± 16.47 سنة.

وكان متوسط عدد الأدوية للمريض الواحد في دراستنا $1,5 \pm 4$ عقارا. 50% من المرضى يعالجون فقر الدم، بينما علاج اضطرابات الفوسفات و الكالسيوم (الكالسيوم وفيتامين د) مسجل عند 69.6% من المرضى، وعلاج ارتفاع ضغط الدم عند 70.5% من المرضى. ويستعمل الستاتين عند 13.7% من المرضى، والانسولين عند 23.2% من المرضى. كما توصف المضادات الحيوية عند 41% من المرضى. في 80.4% من الحالات، تؤخذ هذه الأدوية عن طريق الفم: هناك $53,6 \pm 6$ وحدة في اليوم للمريض الواحد، وكحد أقصى 19 وحدة في اليوم الواحد.

باستشارة® الفيدال، 23.5% من المرضى لديهم على الأقل وصفة واحدة غير مناسبة، و 47.8% من الوصفات الطبية تؤدي الى تفاعل دواء واحد على الأقل. كما تم استعمال ادوية ممنوعة عادة عند مرضى القصور الكلوي عند 10% من المرضى.

والخلاصة: في اطار النقد الذاتي مكنتنا هذه الدراسة من الوقوف على النقائص الموجودة في الوصفات الطبية لدى المصابين بالقصور الكلوي المزمن. استكملنا هذا العدد باصدار دليل تكييف وصف العقاقير لدى مرضى القصور الكلوي المزمن.

ANNEXES

Fiche d'exploitation

N°

I/Identification du malade

Q1.Nom :

Prénom :

Q2.Sexe :

Q3.Tranche d'âge : <15 16-25 26-35

 36-45 46-55 >55

Q4.Poids : <30 30-49 50-69

 >70

Q5.Profession :

Q6.Résidence :

II/Motif de consultation

II/Histoire de la maladie

Q7.Antécédents personnels :

1=oui 2=non

facteurs de risque de néphrotoxicité lié au patient : * age >60 ans /... /
* hypoperfusion rénale/.../
*déshydratation/.../
*Hyper uricémie/.../
*comorbidité/.../
*terrain allergique/.../
* transplantation rénale/.../
*Infection/.../

médicaux /chirurgicaux :

Q8.Traitement antérieur suivi par le patient :

Médicament	Classe	Dose	Durée du traitement

IV/Manifestations cliniques

Q9. Manifestations générales :.....

Q10. Manifestations rénales :.....

Q11. Manifestations extra _rénal :

- Manifestations digestives :.....
- Manifestations neurologiques :.....
- Manifestations cardiovasculaires :.....
- Manifestations osseuses :.....
- Manifestation endocrinienne et métabolique :.....
- Autres.....

IV/Examens complémentaires à l'entrée

1. Ionogramme sanguin :

Q12 .Natrémie 1=Normale 2=Diminuée
3=Augmentée..... / /

Q13. Kaliémie 1=Normale 2=Diminuée
3=Augmentée..... / /

Q14 .Chlorémie 1=Normale 2=Diminuée
3=Augmentée..... / /

2. Bilan phosphocalcique :

Q15. Calcémie 1=Normal 2=Diminuée
3=Augmentée..... / /

Q16. Phosphorémie 1=Normal 2=Diminuée
3=Augmentée..... / /

Q17. PAL 1=Normale 2=Diminuée
3=Augmentée..... / /

Q18. Autres :

3. Hémogramme

Q19. Hémoglobine :
 Leucocytes :
 Plaquettes :

4. Q20. Glycémie

5. Q21. Protidémie/Albuminémie

Protéinurie de 24h :.....

6. Bilan lipidique

Q22. TG : 1=Normal 2=Diminuée
3=Augmentée..... / /

Q23. CT : 1=Normal 2=Diminuée
3=Augmentée..... / /

Q24.LDLC : 1=Normal 2=Diminuée
 3=Augmentée...../ /
 Q25.HDLC : 1=Normal 2=Diminuée
 3=Augmentée...../ /

7. Bilan rénale

Q26. Urée/Créat :
 Q27. Acide urique :.....
 Q28. Diurèse :.....

8. Classification de l'insuffisance rénale en fonction de la clairance de la créatinine

Q29. CCr (ml/min) : (140-Age)*poids*k/créatininémie (µmol/L)
 MDRD :

Clairance (ml/min)	Degré
60-30	a. Modérée
30-10	b. Sévère
<10	c. Très sévère

Q30. Dialyse :

9. Bilan infectieux

Q31.ECBU :
 1=leucocyturie 2=hématurie 3=leucocyturie+hématurie...../ /
 Culture 1=stérile 2=germe identifié...../ /
 Q32. HCV : 1=positive 2=négative...../ /
 Q33. Ag Hbs : 1=positif 2=négatif...../ /
 Q34. VIH : 1=positif 2=négatif...../ /
 Q35. TPHA /VDRL : 1=positif 2=négatif...../ /
 Q36. Autres :.....

10. Bilan radiologique

Q37. Echographie rénale (résultats) :.....
 Radio du poumon :.....
 Q38.Autres :.....

11. Bilan histologique

Q39. Biopsie rénale : 1=fait 2=non faite
 Q40. Si oui résultat :.....

12. Autres

2. Biologique

Q49. Urée/créat :

Q50. Clairance de la créatinine :

Q51. Natrémie/Kaliémie :

3. Radiologique

Q52. Echographie rénale :

EVALUATION DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

En pratique, la filtration glomérulaire (FG) est couramment évaluée par la créatininémie ou par la clairance de la créatinine.

Chez l'enfant, on utilise la formule de Schwartz pour calculer la FG à partir de la créatininémie et de la taille :

$$\text{FG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \mathbf{K} \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie (}\mu\text{mol/l)}$$

Si la créatinine plasmatique est exprimée en mg/l :

$$\text{FG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \mathbf{K} \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie (mg/l)} \times \mathbf{8,84}$$

Les valeurs du **K** sont de :

29 : chez le nouveau-né prématuré,

40 : chez le nouveau-né à terme et avant l'âge de 1 an,

49 : pour les enfants de 2 à 12 ans, 49 pour les filles de 13 à 21 ans,

62 : pour les garçons de 13 à 21 ans.

Pour les enfants ayant fini leur puberté, on utilise, comme chez l'adulte, la formule de Cockcroft et Gault.

Rappelons que le débit de filtration, faible à la naissance, s'élève rapidement au cours des premières semaines de vie pour atteindre une valeur d'environ 50 ml/min/1,73 m² à la fin du premier mois de vie.

Ainsi, la clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²) est normalement de 40 ± 15 la première semaine de vie, 65 ± 25 entre la 2^{ème} et la 8^{ème} semaine, 95 ± 21 de la 8^{ème} semaine à l'âge de 2 ans.

REFERENCES

- (1). Registre national de l'insuffisance rénale chronique terminal Magredial Premier rapport annuel. Edition 2009. (Ministère de la santé, direction des Hôpitaux et des soins Ambulatoires –Société Marocaine de Néphrologie- Association des Néphrologues au MAROC.)
- (2). Page B. Néphrologie. Collection internat préparation du concours Ellipse 1998.
- (3). Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé. Diagnostic de l'IRC chez l'adulte. Paris ANAES 2002.
- (4). Bassilos N, Vincent Launay-Vacher, Gilbert Deray. Guide pratique de prescription chez le patient insuffisant rénal.1^{ere} éditions. Méditations Internationale.2002.
- (5). Caillard B, Durand J, et Verret J. Antibiotherapy and renal insufficiency. Anesthésie, Analgésie, Réanimation. Masson Et Cie. Paris France 1971
- (6). Système urinaire.
<http://www.sante.univnantes.fr/med/ticem/ressources/620.PDF>:
« physiologie rénale »
- (7). Insuffisance rénale chronique. <http://www.med.univ-rennes1.fr/études/uro/insuffisance-rénale-chronique.html>
- (8). Simon P. L'insuffisance rénale : prévention et traitements. Elsevier Masson S.A.S ; 2007
- (9). Maschio G, Oldrizzi L. Progression of renal disease kidney int 2000: Issue 75, S1-S76
- (10). Hamburger J.Grunfeld J.P. et Auvert J. Néphrologie-Urologie. Pathologie médicale 3^{ème} édition ; 1980
- (11). Panorama Clinique de l'IRC <http://www.invivo.et/f2n/pro/Insuffisance>

- (12). Le réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (Rein). Rapport annuel 2008
- (13). Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Recommandations pour la pratique clinique. »Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC chez l'adulte » Paris ANAES, 2004
- (14). Grenech S, D'andon A, Jacklinet C, Faller B, Fouque D, Laville M. Le choix entre dialyse péritonéale et l'hémodialyse : une revue critique de la littérature. Néphrologie et thérapeutique 2005 ; 1(suppl4) : 213-20
- (15). Registre de dialyse péritonéale en langue française. Survie (France métropolitaine) Année 2008.Statistiques RDLF, 2009.
- (16). www.renalinfo.com. Les modalités du traitement, dernière mise à jour en 2008.
- (17).Hi-Bahl L, Hunjoo H; Sungll; Fuad NZ. Diabetic Kidney Disease Research: Where do we stand at the century? Official journal of the International Society of Néphrologie (ISN) 2000; 58; S1-S2.
- (18).Charriere S, Rognant N ; Chick F ; Cremer A, Derage G ; Priou M Insuffisance rénale chronique et maladie cardio-vasculaire. Annales de cardiologie et d'Angéologie 2001 ; 58(suppl1) ; 40-52.
- (19). Hannedouch T, Krummel T ; Parvenz-Braun L. Comment ralentir l'évolution de l'IRC ? Néphrologie et thérapeutique 2005 ; I (suppl2) : 135-44.
- (20). Work Group and evidence review team: K/DOQI clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(2 Suppl. 1): S1-266.
- (21). Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Paris AFSSAPS ; 2005
- (22). M. Laville, Hypertension in patients with chronic renal disease. *Rev Prat*, 54 6 (2004), pp. 641-45.

- (23). Thilly N, Boini S, Kessler M, Briançon S ; Frimat L, Management and contrôle of hypertension and proteinuria in patient with advanced chronic kidney disease under nephrologist care or not : data from the AVENIR study (avantage de la néphroprotection dans l'insuffisance rénale). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (suppl 3): 934-39.
- (24). National Kidney Foundation (NKF), Kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) clinical practice for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(Suppl 3): S1-S91.
- (25). NICE Guidelines 2008.
- (26). Pépion C, Jacob L, Samana C-M. Insuffisance rénale chronique et thrombose. Sang thrombose vaisseaux. John Libbey. Eurotext 2003 ; 15(suppl4) :193-201.
- (27). Mc Clellan W, Aronoff SL, Bolt WK, Hood S, Lorber DL, Tong KL, et al. The prevalence of anemia in patient with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 : 1501-10.
- (28). Valderrabano F, HöRL WH, Mac Dougall IC, Rossert J, Dutchwoski B, Wauters JP. Pre-dialysis survey in anemia Management. *Néphrol. Dial. Transplant* 2003; 18:89-100.
- (29). Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. For European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Néphrol. Dial. Transplant* 2004; 19: S1-S47.
- (30). National Kidney Foundation (NKF), Kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) clinical practice for managing recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (suppl 3): S1-S132.

- (31). Pisoni RL, Gragg-Greshman JL, Young EW, Akizawa T, Assano Y, Locatelli F et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the DOPPS. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:94-11
- (32). Finkelstein FO, Story K, Firaneck C, Mendelssohn D, Barre P, Takano T, et al. Health related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 : 33-8.
- (33). Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophie on cardiovascular disease impatients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1803-10.
- (34). Kidney Disease, Improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009 ; 76 (suppl 113) : S1-S130.
- (35). Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow gm. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hémodialysis. *J AM Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2208-18.
- (36). www.nephrohus.org. Hannedouche T. Acidoses métaboliques. Dernière mise à jour le 23 septembre 2007.
- (37). Jeffrey A, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics and treatment, *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 978-93.
- (38). Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Physiopathologie of chronic tubulo-interstitial disease in rats: interaction of dietary acid load, amonia and complement componet C3. *J Clin Invest* 1985; 76:667-75.
- (39). Cano M, Noël J. Prévenir et traiter la dénutrition en pathologie rénale. 49ème Journée annuelle de nutrition et de diététique (JAND). Paris, 2009.

- (40). Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D; Azar R, Cano N, et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S81-88.
- (41). Gilbert Deray. Utilisation des médicaments chez l'insuffisant rénal. EMC, Néphrologie 18-063-B-60, 1996.
- (42). Manley H.J., McClaran M.L., Overbay D.K., Wright M.A., Reid G.M. and W.L. Bender, *et al.* Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 386-93.
- (43). Tozawa M., Iseki K., Oshiro S., Higashivesato Y., Yamazato M. and Tomiyama N., *et al.* Analysis of drug prescription in chronic hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1819-24.
- (44). Grabe D.W., Low C.L., Bailie G.R. and Eisele G., Evaluation of drug-related problems in an outpatient hemodialysis unit and the impact of a clinical pharmacist. *Clin. Nephrol.* 1997; 47:117-21.
- (45). Kaplan B., Mason N.A., Shimp L.A. and Ascione F.J., Chronic hemodialysis patients. Part 1: Characterization and drug-related problems. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 316-19.
- (46). Kaplan B., Shimp L.A., Mason L.A. and Ascione F.J., Chronic hemodialysis patients. Part 2: Reducing drug-related problems through application of the focused drug therapy review program. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 320-24.
- (47). Anderson R.J., Prescribing medication in dialysis centers. *Am. J. Kidney Dis.* 1983; 3:104-105.
- (48). National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Guideline 11: diabete. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (Suppl 3): 16-153.
- (49). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl. 1): S1-290.

- (50). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349(9069): 1857–63.
- (51). Maschio G., Alberti D., Janin G., Locatelli F., Mann J.F. and Motolese M., *et al*. The Angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group, Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334 15: 939–45. | [View Record in Scopus](#) | | [Full Text via CrossRef](#) | Cited By in Scopus (1259)
- (52). Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E. and Parving H.H., *et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345 12 : 861–69. | [View Record in Scopus](#) | | [Full Text via CrossRef](#) | Cited By in Scopus (3346)
- (53). T. Ishimitsu, T. Kameda, A. Akashiba, T. Takahashi, N. Ando and S. Ohta, *et al*. Effects of valsartan on the progression of chronic renal insufficiency in patients with nondiabetic renal diseases. *Hypertens Res* 2005; 28 11: 865–70. | [View Record in Scopus](#) | | [Full Text via CrossRef](#) | Cited By in Scopus (12)
- (54). European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6): 1011–53.
- (55). Whitworth J.A., 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 11: 1983–1992. | [View Record in Scopus](#) | | Cited By in Scopus (883)

- (56). Néphrologie et thérapeutique 1 (2005) 84-89. Elsevier recommandations ANAES.
- (57). Writing team for the diabetes control and complications. Trial/Epidémiologie of Diabetes Interventions and Complications Research Group (DCCT). Effects of Intensive therapy on the microvascular complications of type I Mellitus. JAMA 2002; 287: 2563-9
- (58). Joss N, Ferguson C, Brown C, Deighan CJ, Paterson KR, Boulton Jones JM, Intensified treatment of patient with type II diabetes mellitus, and over nephropathy. QJM 2004; 97: 219-27.
- (59). Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O, Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348:383-93.
- (60). Effects of intensive blood- glucose control with metformine on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 854-65.
- (61). Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA (1c) in people with type 2 diabetes : a retrospective cohorte study. Lancet 2010; 375: 481-9.
- (62). Snyder R.W. and Berns J.S., Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 365-370. | [View Record in Scopus](#) | | [Full Text via CrossRef](#) | Cited By in Scopus (44)
- (63). Ersoy A., et al. Insulin analogue usage in a haemodialysis patient with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 : 553-554. | [View Record in Scopus](#) | | Cited By in Scopus (4)
- (64). Robert G., Nelson treatment of nephropathy in Type 1 Diabetes efficacious but ineffective? *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 397-407.

- (65). Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnsson DW, Perkovic V, Pelligrini F, Nicolucci A, et al. Effects of statine in patients with chronic kidney disease : meta-analyse and meta- regression of randomized controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645-51.
- (66). Hsu C, Iribarren C, Mc Culloch CE, Darbinan J, Go As. Risk factors for end stage renal disease. *Arch Intern Med* 2009; 169-342-50.
- (67). The CARRI Guidelines. Weight reduction in obese patients with chronic renal disease. *Nephrol* 2007; 12 : S49- S51.
- (68). Besarab A, Reyes CM, Horberger J. Méta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 439-46.
- (69). Le dictionnaire Vidal 2009
- (70). Locatelli F, Covic A, Eckardt Ku, Wiecek A, Vanholder R, ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anemia Management in patient with chronic kidney disease: a position statement by the Anemia Working Group of ERBP. *Nephrol Dial, Transplant*, 2009 ; 24 : 348-54.
- (71). National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 (Suppl. 3) : S1-201
- (72). Urena P. Désordres du métabolisme minéral et osseux (DMO) au cours de la 94 maladie rénale chronique. Traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire. *Actualités néphrologiques* 2008.
- (73). Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buananno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate, or sevelamer. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1255-61.

- (74). Joly D, Guery B, Servais A, Touam M, Urena P. Traitement pharmacologique de l'hyperparathyroïdisme secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique: une vue critique. *Actualités néphrologiques* 2008.
- (75). Roderick P, Willis NS, Blackeley S, Jones C, Tomson C. Correction of chronic disease metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (1): CD001890.
- (76). De Bristo- Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob M. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 20; 2075-84.
- (77). Gaffo AL, Saag KG. Febuxostat: the evidence for its use in the treatment of hyperuricemia and gout. *Core Evid.* 2010 Jun 15; 4: 25-36.
- (78). Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effect of diary protein restriction and blood- pressure control on progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994; 330:877- 84.
- (79). Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Green T, Hunsicker LG, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet on Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 652-63.
- (80). Koppler JD. The National Kidney Foundation K/DOQI, clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 suppl 1): S68 – S73.
- (81). The CARRI Guidelines April 2006. Protein restriction to prevent progression of diabetic nephropathy.
- (82). FAO/OMS/UNU. Energy and protein needs (report 726). Geneva: OMS; 1986.
- (83). Locatelli F, Del Vecchio L. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors, *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1360-4.

- (84). Ikizler TA, Green JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 1386-91.
- (85). Ankourao Kalla Zaratou. Adaptation de la posologie des antibiotiques chez les insuffisants rénaux dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G. Thèse en pharmacie. Bamako 2005.
- (86). Kohler G.I., Bode-Boger S.M., Busse R., Hoopman M., Welte T. and Boger R.H., Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug-use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 38: 504-13.
- (87). Schulman G., Hakim R., Arias R., Silverberg M., Kaplan A.P. and Arbeit L., Bradykinin generation by dialysis membranes: possible role in anaphylactic reaction. *J. Am. Soc. Nephrol* 1993; 3: 1563-69.
- (88). Tielemans C., Madhoun P., Lenaers M., Shandene L., Goldman M. and Vanherweghem J.L., Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN-69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. *Kidney Int.* 1990 ; 38 : 982-84.
- (89). Loichot C, Grima M. Médicaments et pathologies. In Insuffisance rénale et insuffisance hépatique. Strasbourg : 2004.
- (90). <http://134.157.193.4/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>. Lechat P. Prescriptions dans les populations particulières. Dernière mise à jour le 18 octobre 2006.
- (91). Gibson T.P., Problems in designing hemodialysis drug studies. *Pharmacotherapy* 1985; 5:23-9.
- (92). Tang I., Vrahnos D., Hatoum H. and Lau A., Effectiveness of a clinical pharmacist interventions in a hemodialysis unit, *Clin. Ther.* 1993; 15: 459-64 (discussion 432).

- (93). Loghman-Adham M., Medication non-compliance in patients with chronic disease: issues in dialysis and renal transplantation. *Am. J. Manag. Care* 2003; 9 :(155–71).
- (94). Skoutakis V.A., Acchiardo S.R., Martinez D.R., Lorisich D. and Wood G.C., Role-effectiveness of the pharmacist in the treatment of hemodialysis patients. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1978 ; 35 :62–5.
- (95). Curtin R.B., Svarstad B.L. and Keller T.H., Hemodialysis patients' noncompliance with oral medications, *ANNA J* 1999; 26:307–16 (discussion 317, 335).
- (96). Long J.M., Kee C.C., Graham M.V., Saethang T.B. and Dames F.D., Medication compliance and the older hemodialysis patients, *ANNA J.* 1998 ; 25 : 43–9 (discussion 50–2).
- (97). Curtin R.B, Svarstad B.L., Andress D., Keller T. and Sacksteder P., Differences in older versus younger hemodialysis patients' noncompliance with oral medications. *Geriatr. Nephrol. Urol.* 1997; 7: 35–44.
- (98). Cleary D.J., Matzke G.R., Alexander A.C. and Joy M.S., Medication knowledge and compliance among patients receiving long-term dialysis. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1995 ; 52 : 1895–1900.
- (99). Bauer C, Tessier S : Observance thérapeutique chez les personnes âgées, synthèse documentaire, Colloque du 12–13 novembre 2001 du Comité régional d'éducation pour la santé d'Ile de France.
- (100). Koecheler J.A., Abramowitz P.W., Swim S.E. and Daniels C.E., Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. *Am. J. Hosp. Pharm;* 46 (198)
- (101). Lebrain. M, Suc, J.M Abrégé de néphrologie, Masson 1977

- (102). Références particularités pédiatriques de la relation rein-médicaments:
- (102-1) P. Cochat, L. Dubourg. Rein et médicaments. Ency Med Chir Pédiatrie 1 (2004) 171-185.
- (102-2) Guignard JP, Gouyon JB, Simeoni U. Médicaments. Néphrotoxicité. Insuffisance rénale aiguë chez le nouveau-né. Paris: Elsevier; 2001.
- (102-3) M.S. Ghuysen. Les médicaments dangereux pour le rein. Archives de pédiatrie 12 (2005) 728-730
- (102-4) C.Loirat. Insuffisance rénale chronique. La revue du praticien (2001), 51.
- (102-5) E. Autret-Leca, L. Bensouda-Grimaldi, C. Le Guellec, A.P. Jonville-Béra. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Archives de pédiatrie 13 (2006) 181-185.
- (102-6) E. Jacqz-Aigrain. Argumentaire pour une évaluation spécifique des médicaments chez l'enfant. Archives de pédiatrie 10 Suppl. 1 (2003) 1-4s.
- (102-7) M.-A. Macher. Insuffisance rénale aiguë chez l'enfant. EMC-Pédiatrie 1 (2004) 73-88.
- (103). Lelièvre. G. Reins et médicaments. Encycl.Méd.chir (Paris), thérapeutique, 25364 A10, 7-1985,8p